03-75504

CSA967304

03-75504

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-75504

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTA... Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

EXPEDIENTE Nº 03-75504

54. TÍTULO "COMPUESTOS HETEROARILO QUE CONTIENEN NITROGENO CON ACTIVIDAD INHIBIDORA CONTRA LA INTEGRASA DEL VIH"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4184

71. SOLICITANTE SHIONOGI & CO., LTD.

DOMICILIO 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045- JAPON

74. APODERADO DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C. 01 SET. 2003

20038

45

FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Con
SUPERINTENDE

03 075504 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075504 00000000
Fecha (AMD): 2003-09-01 15:40:29 Folios: 632
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **SHIONOGI & CO., LTD.**

Dirección: **1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 - JAPON**

Nacionalidad o Domicilio: **Osaka - JAPON**

Lugar de Constitución: **JAPON**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual _____

Nùmero _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CARRERA 9 No. 93-09**

Teléfono: **610 74 80** Fax: **610 07 06**
E-mail: **acastell@impsat.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Nùmero **39'779.654** TPA **70.819**

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: **Masahiro FUJI; Hidenori MIKAMIYAMA; Hitoshi MURAI**

Dirección: **12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0002 - JAPON**

Nacionalidad o Domicilio **Osaka - JAPON**

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP02/01778** Fecha **27/02/02**

Publicación Internacional No. **WO 02/070486 A1** Fecha **12/9/02**

(6) **Título (54)** **"COMPUESTOS HETEROARILO QUE CONTIENEN NITROGENO CON ACTIVIDAD INHIBIDORA CONTRA LA INTEGRASA DEL VIH"**

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4184, 31/427, 31/4245

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	01-03-01	2001-57037
JP	10-08-01	2001-243530
JP	12/26/01	2001-395022

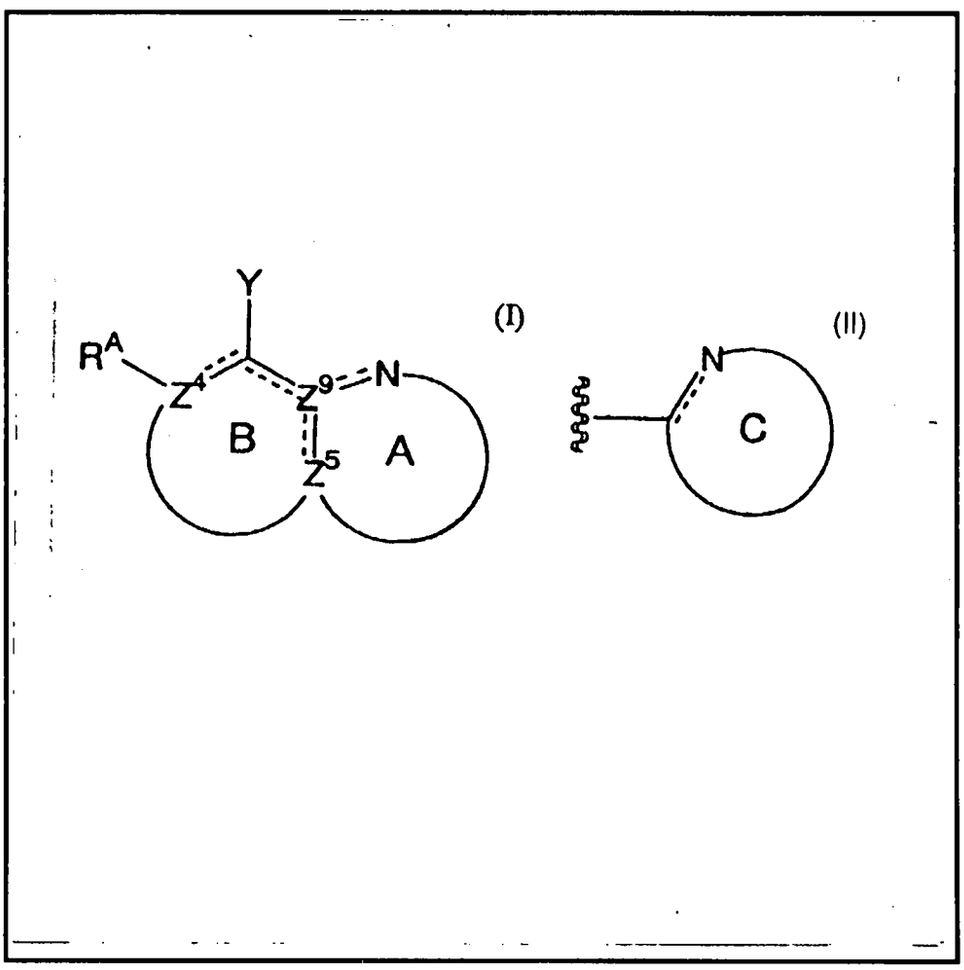
(9) **Comprobante de pago No.** **03-58.894** **Fecha** **Agosto 21, 2003**

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo hecha a mi favor
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA: Margarita Castellanos

C.C. No. **39.779.654 Usaquén** - TPA **70.819 C.S.J.**

01 SET. 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb. - 4882-FNPCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075504 00000000 Folios: 632
Fecha (AMD): 2003-09-01 15:40:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 58.894
FECHA : AGOSTO 21 DE 2003

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9931989	21/08/2003	11.151.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400.000.00
		TOTAL : $	400.000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **SHIONOGI & CO. LTD.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió la sociedad **SHIONOGI & CO. LTD.,** con domicilio en **1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JAPÓN,** debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. **03188** el día **21 de Octubre de 2002**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención PCT, entrada en Fase Nacional, para: **"COMPUESTOS HETEROARILO QUE CONTIENEN NITRÓGENO LOS CUALES POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA CONTRA LA INTEGRASA DEL VIH".**

Del Señor Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/4882PCTFN

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Ximena Castellanos Abondano
identificado con C.C. 39773330
expedida en Usme y T.P. 58236 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento di-
rigido a puesta en este escrito es
suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 29 AGO. 2003

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé
D.C.
NOTARIA
41
93-26
GONZALES RIVEIRA

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Margarita Castellanos Abondano
identificado con C.C. 39799654
expedida en Usme y T.P. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento di-
rigido a puesta en este escrito es
suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 29 AGO. 2003

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé
D.C.
NOTARIA
41
93-26
GONZALES RIVEIRA

4834-PCT 5

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de Shionogi & Co., Ltd.

domiciliado (s) en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 18 de Octubre del 2002

en Osaka, JAPON

Por Shionogi & Co., Ltd.
Motozo SHIONO - Presidente

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Shionogi & Co., Ltd.

of 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this 18th day of October, 2002

in Osaka, JAPAN

By Motozo SHIONO, President
Shionogi & Co., Ltd.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

Motozo Shiono

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastelk@impsat.net.co

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Isao ABE

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. OCT. 21. 2002

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 03188

9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS · JAPAN

10. Signature:

T. Sato

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.

Bogota, D.C.

29 AGO 2003

AGUSTIN MORALES RIVEIRA

NOTARIO CUARENTA Y UNO

公証人 功人

登簿番号平成１４年第 820 号

MINISTRY OF FOREIGN AFF 外務省

嘱　託　人　塩野義製薬株式会社
代表取締役　塩　野　元　三　は、代理人
平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴
の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が
したものであることを自認する旨陳述した。－
上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。――――
よってこれを認証する。――――――――
公証人阿部功役場において。――――――
平成１４年１０月１８日――――――――
大阪市中央区平野町２丁目１番２号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属

公証人　阿部功　公証人 阿部功

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

大阪法務局所属 公証人役場

公証人

(TRANSLATION)

Registered No. 820 /2002

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, who has been authorized to grant Power of Attorney, has stated by his agent, Asako HIRATA, in my presence that said Motozo SHIONO acknowledged himself to have singed the Power of Attorney attached hereto.

At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 18th day of October, 2002

Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

総第 2596 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　阿　部　功

平成 14年 10 月 18 日付

平成14年 登簿 第 820 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成14年10月21日

平成　　年　　月　　日

大阪法務局長 小池信行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.10.21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

----------TRADUCCION OFICIAL No. 02-1101----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, quien ha sido autorizado para otorgar Poder, ha manifestado por medio de su agente, Asako HIRATA, en mi presencia que dicho Motozo SHIONO reconoció él mismo haber firmado el Poder adjunto al presente.

En la oficina de isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 18 de Octubre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MO... RIVEIRA
NOTARIO CINCUENTA Y UNO

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.10.21

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE
3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka
6. El 21 de Octubre de 2002
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 03188
9. Sello:
10: Firma

(fdo) T. Sato

DORA DUQUE DE PERNAL
INTERPRETE OFICIAL
R.S. 02755/96 Y 011-01/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN ... RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 15 A 10:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

027608

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista.

Bogotá, D.C.

29 AGO 2003

Takeshi SATO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Noviembre 13, 2002

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 AGO 2003
AGUSTIN MOTALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

4882

P A T E N T S

CESION

El (los) suscrito (s)
Masahiro FUJI
Hidenori MIKAMIYAMA
Hitoshi MURAI

en consideración al pago de la suma de (...$1.00.....), que he (mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a

Shinogi & Co., Ltd.

una compañía constituida de conformidad con las leyes del JAPON

con oficinas en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

todos los derechos y títulos sobre la invención denominada
"COMPUESTOS HETEROARILO QUE CONTIENEN NITROGENO CON ACTIVIDAD INHIBIDORA CONTRA LA INTEGRASA DEL VIH"

EL CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy 8 de Agosto del 2003

en Osaka, JAPON

ASSIGNMENT

The undersigned
Masahiro FUJI
Hidenori MIKAMIYAMA
Hitoshi MURAI

in consideration of the sum of (.....$ 1.00.....), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto

Shionogi & Co., Ltd.

a corporation organized under the laws of

Japan

having a place of business at
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045 JAPAN
all rights and title to the invention related to
NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL COMPOUNDS HAVING INHIBITORY ACTIVITY HIV INTEGRASE

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment

Given an signed this 8th day of August, 2003

in Osaka, JAPAN

Masahiro FUJI

Hidenori MIKAMIYAMA

Inventors Hitoshi MURAI

Assignee Motozo SHIONO, President

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels. (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

登簿番号平成１５年第５５６号

嘱託人　塩野義製薬株式会社
代表取締役　塩野元三 ――――
冨士雅弘　三神山秀勲　及び　村井均は、
代理人平田麻子を通じ当公証人の面前で、別
紙編綴の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱
託人がしたものであることを自認する旨陳述
した。――――
上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町三丁目１番８
号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野
元三は同会社の代表取締役である。――――
よってこれを認証する。――――
公証人阿部功役場において。――――
平成１５年８月８日 ――――
大阪市中央区平野町２丁目１番２号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

公証人 阿部功

大阪法務局所属 公証人役場

(TRANSLATION)

Registered No. 556 /2003

This is to certify Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, ———— Masahiro FUJI, Hidenori MIKAMIYAMA and Hitoshi MURAI have stated by their agent, Asako HIRATA in my very presence that said Motozo SHIONO, Masahiro FUJI, Hidenori MIKAMIYAMA and Hitoshi MURAI acknowledged themselves to have signed the attached document.

At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 8th day of August, 2003

Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome,
Chuo-ku, Osaka Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

総第 1855 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　阿　部　　功

平成 15 年 8 月 8 日付

平成15年 登簿 第 556 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成 15年8月11日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　小池信行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03. 8. 11

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el ori... que tuve a la ...
Bogota, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

   This public document

2. has been signed by — Isao ABE

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. AUG. 11. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 02967

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Kazuo TSUJII

For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

----------TRADUCCION OFICIAL No. 03-0811----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexos a un documento de cesión a favor de Shionogi & Co., Ltd.)

(Sello notarial) OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA

NOTARIO – 1-2, Hirano-Machi, 2-chome – Chuo-ku, Osaka, Japón

Registro No. 556/2003

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, ___Masahiro FUJI, Hidenori MIKAMIYAMA e Hitoshi MURAI han manifestado por medio de su agente Asako HHIRATA en mi presencia que dicho Motozo SHIONO , Masahiro FUJI, Hidenori MIKAMIYAMA e Hitoshi MURAI reconocieron ellos mismos haber firmado el documento adjunto.

En la oficina de Isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 8 de Agosto de 2003

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 03.8.11

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

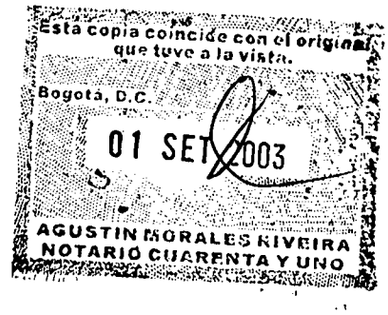
Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE
3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka

6. El 11 de Agosto de 2003



7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02967

9. Sello:

10: Firma

(fdo) K. Tsujii

K Tsujii

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Agosto 26, 2003

DORA DIAZ DE PERAL

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
01 SET 2003
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

DESCRIPTION

Nitrogen-containing heteroaryl compounds having inhibitory activity against HIV integrase

Technical Field

The present invention relates to novel compounds having antiviral activities, in detail nitrogen-containing heteroaryl compounds having inhibitory activity against HIV integrase and a pharmaceutical composition containing the same, especially an anti-HIV agent.

Background Art

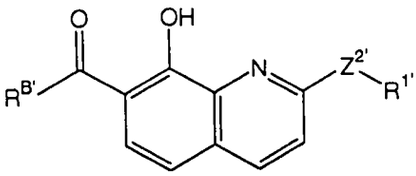
Among viruses, human immunodeficiency virus (HIV), a kind of retrovirus, is known to cause acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The therapeutic agent for AIDS is mainly selected from a group of reverse transcriptase inhibitors (e.g., AZT, 3TC) and protease inhibitors (e.g., Indinavir), but they are proved to be accompanied by side effects such as nephropathy and the emergence of resistant viruses. Thus, the development of anti-HIV agents having the other mechanism of action has been desired.

On the other hand, a combination therapy is reported to be efficient in treatment for AIDS because of the frequent emergence of the resistant mutant by Balzarini, J. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157. Reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors are clinically used as an anti-HIV agent, however agents having the same mechanism of action often exhibit cross-resistance or only an additional activity. Therefore, anti-HIV agents having the other mechanism of action are desired.

Some integrase inhibitors have recently been reported, for example, 1,3-dioxo butenoic acid group or 1,3-propandione group described in WO99/50245, WO99/62520, WO99/62897, WO99/62513, WO00/39086 and WO01/00578.

Additionally, benzimidazole derivatives, anti-platelet agents are described in Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994). They have similar structures to those of the present invention compounds.

WO98/45269 and J. Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540 describe the following compounds with inhibitory activity against HIV integrase.



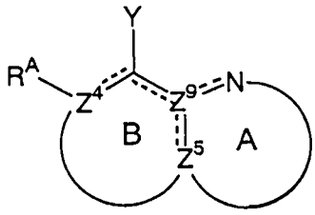
Wherein $R^{B'}$ is hydroxy or alkoxy, $Z^{2'}$ is alkylene or alkenylene, $R^{1'}$ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl.

Furthermore, in US 3113135, 5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are described.

Under the above circumstance, the development of a novel integrase inhibitor has been desired.

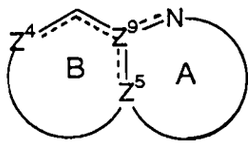
Disclosure of Invention

The present inventors have intensively studied to find that a novel nitrogen-containing heteroaryl compound, namely, a compound of the formula (I):



(I)

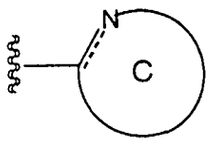
(wherein



is a condensed nitrogen-containing heterocycle (A ring is nitrogen-containing heterocycle; B ring is carbon ring or heterocycle; Z^4, Z^5 and Z^9 each is independently carbon atom or nitrogen atom);

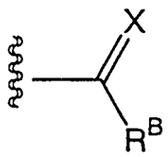
Y is hydroxy, mercapto or amino;

R^A is a group of the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl)

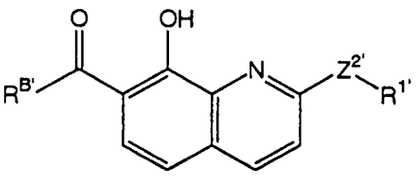
or a group of the formula:



(wherein X is oxygen atom, sulfur atom or NH; R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A);

and at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1 and Z^3 each is independently a bond, optionally substituted alkylene or optionally substituted alkenylene; Z^2 is a bond, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, -CH(OH)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO_2NR^2-$, $-NR^2SO_2-$, -O-, $-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- or -CO-; R^2 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl or optionally substituted heterocycle.);

and A ring, B ring or R^A is optionally substituted with one to six group(s) selected from the substitution group A at any position except for the position, at which the group shown by the above-mentioned formula :$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above.) is substituted , each broken line shows the presence or absence of a bond, except that each neighboring broken line simultaneously shows the presence of a bond, provided a compound of the formula :



(wherein $R^{B'}$ is hydroxy or alkoxy, $Z^{2'}$ is alkylene or alkenylene, $R^{1'}$ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl.), 5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are excluded.), (hereinafter referred to as "a compound of the present invention"), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof has inhibitory activity against integrase.

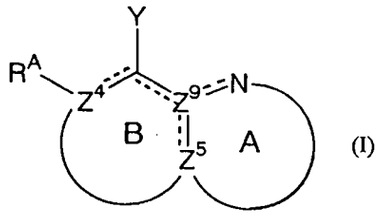
Moreover, the present inventors have discovered that a compound of the present invention and a pharmaceutical composition containing the same are useful as an antiviral agent, an antiretroviral agent, an anti-HIV agent, an anti-HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type 1) agent, an anti-FIV (Feline immunodeficiency virus) agent or

an anti-SIV (Simian immunodeficiency virus) agent, especially an anti-HIV agent, an integrase inhibitor, to accomplish the present invention.

The present invention provides a compound of the present invention, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, a pharmaceutical composition including them as active ingredients, an antiviral agent, an anti-HIV agent, an integrase inhibitor and a mixture of anti-HIV agents. These are especially useful not only as an anti-HIV agent but also as an anti-AIDS agent for diseases including AIDS and AIDS related clinical symptom, for example, AIDS related complication (ARC), persistent generalized lymphadenopathy(PGL), Kaposi sarcoma, pneumocystis carini pneumonia, sudden thrombocy topenic purpura, AIDS related neurological symptom, for example, AIDS dementia complications, AIDS-associated encephalopathy, multiple sclerosis or tropical spastic paraparesis, and anti-HIV antibody positive and HIV positive symptom in asymptomatic patients.

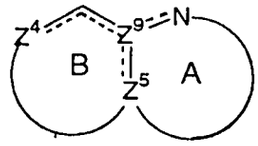
The present invention is,

(1) a compound of the formula (I):



(I)

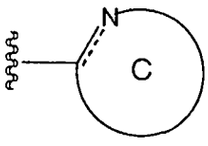
(wherein



is a condensed nitrogen-containing heterocycle (A ring is nitrogen-containing heterocycle; B ring is carbon ring or heterocycle; Z^4, Z^5 and Z^9 each is independently carbon atom or nitrogen atom);

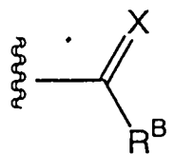
Y is hydroxy, mercapto or amino;

R^A is a group of the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl)

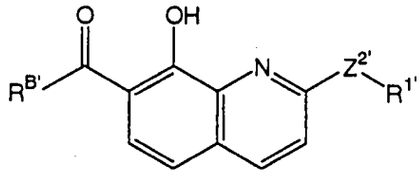
or a group of the formula:



(wherein X is oxygen atom, sulfur atom or NH; R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A);

and at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1 and Z^3 each is independently a bond, optionally substituted alkylene or optionally substituted alkenylene; Z^2 is a bond, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, -CH(OH)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO_2NR^2-$, $-NR^2SO_2-$, -O-, $-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- or -CO-; R^2 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl or optionally substituted heterocycle.);

and A ring, B ring or R^A is optionally substituted with one to six group(s) selected from the substitution group A at any position except for the position at which the group shown by the above-mentioned formula :$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above.) is substituted, each broken line shows the presence or absence of a bond, except that each neighboring broken line simultaneously shows the presence of a bond, provided a compound of the formula:



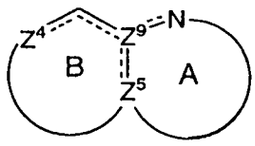
(wherein $R^{B'}$ is hydroxy or alkoxy, $Z^{2'}$ is alkylene or alkenylene, $R^{1'}$ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), benzyl5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are excluded.

The substitution group A is halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, thioxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, nitroso, azide, amidino, guanidino, cyano, isocyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, sulfoamino, formyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, hydrazino, morpholino, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted

aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl and optionally substituted heteroaralkylsulfonyl), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

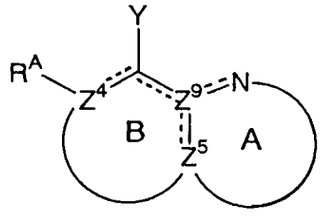
(2) a compound according to the above (1) wherein a nitrogen atom neighboring Z^9 on A ring binds to a neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(3) a compound according to the above (1) wherein



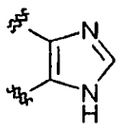
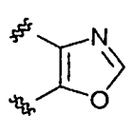
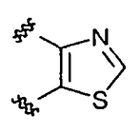
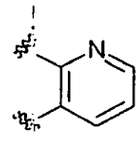
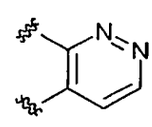
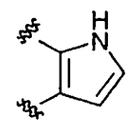
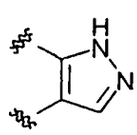
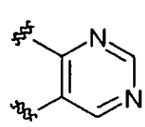
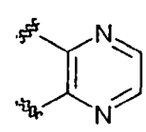
(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as above (1)) is a condensed nitrogen-containing heterocycle, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(4) a compound according to the above (1) (wherein at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein A ring of

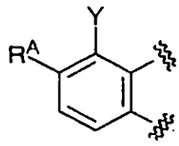
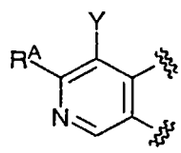
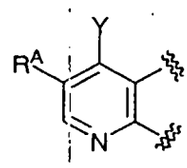
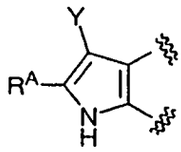
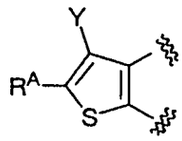
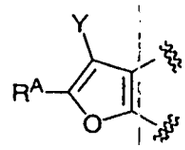
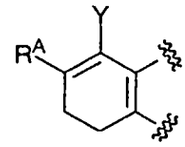
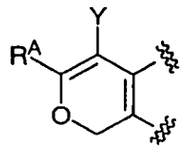
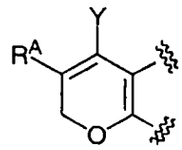
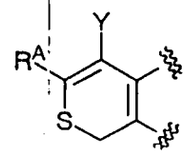
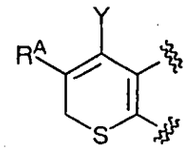
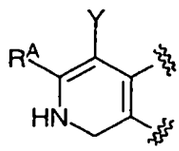
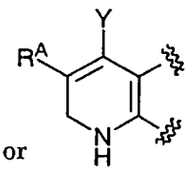


(I)

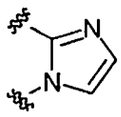
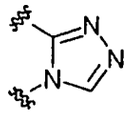
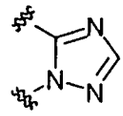
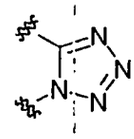
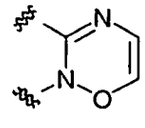
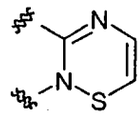
(wherein Z^4, Z^5, Z^9, Y and R^A are the same meanings as above (1)) is the formula:


、

、

、

、

、

、

、

, or


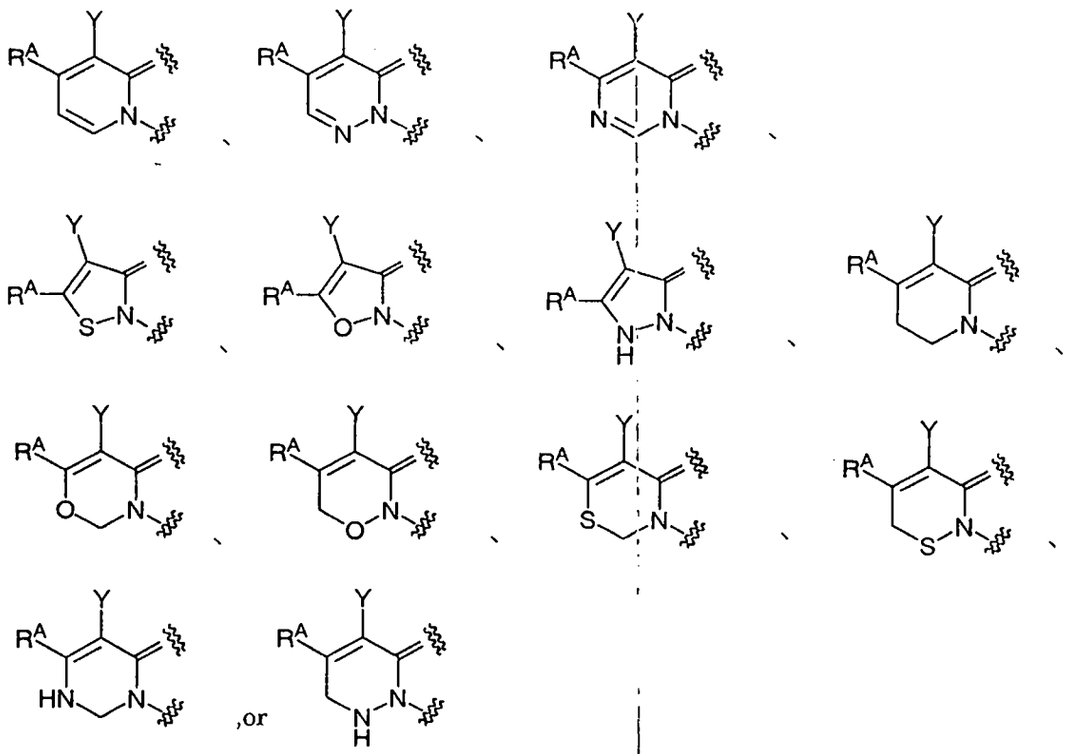
and B ring is the formula:


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

, or


(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1)) or A ring is the formula:

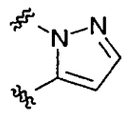

、

、

、

、

, or


and B ring is the formula:

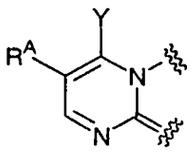


(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1)) or

A ring is the formula:

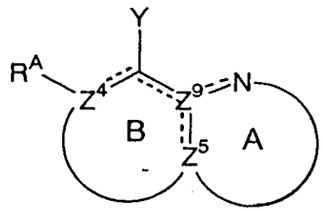


and B ring is the formula:



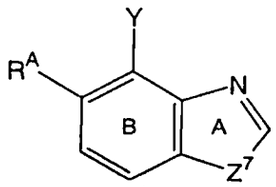
(wherein Y and R^A are the same meanings as above 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(5) a compound according to the above (4) (wherein at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein



(I)

(wherein Z^4, Z^5, Z^9, Y and R^A are the same meanings as above(1)) is the formula:



(wherein Y and R^A are the same meanings as above(1)); Z^7 is an oxygen atom, a sulfur atom,-CH=CH- or NH), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

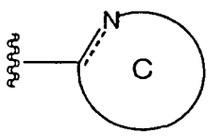
(6) a compound according to any one of the above (1) to (5) wherein a group selected from the substitution group A is halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, azide, cyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, sulfoamino, formyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl or optionally substituted heteroaralkylsulfonyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(7) a compound according to the above (6) wherein a group selected from the substitution group A is halogen, optionally substituted alkyl, alkoxy, hydroxy, optionally substituted alkenyl, optionally substituted amino, cyano, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally

substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl or optionally substituted aryloxyalkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(8) a compound according to any one of the above (1) to (7) wherein the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ is the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 is a bond or alkylene; Z^3 is a bond; Z^2 is optionally substituted alkylene, alkenylene, -S- or -O-; R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted cycloalkyl), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(9) a compound according to any one of the above (1) to (8) wherein R^A is the formula:

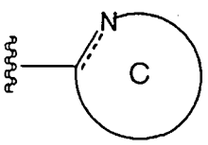


(wherein C ring is the same meaning as above(1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

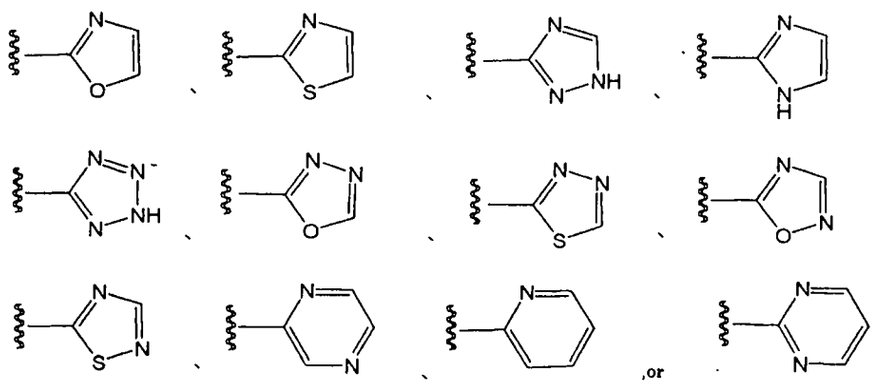
(10) a compound according to the above (9) wherein an atom neighboring the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom which binds to the neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(11) a compound according to the above (10) wherein an atom neighboring the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom which binds to the neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, and another atom neighboring the atom at the bonding position is a heteroatom, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(12) a compound according to the above (9) (wherein at least one of A ring, B ring and C ring is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein the formula:



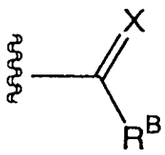
(wherein C ring is the same meaning as above (1)) is the formula:



, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(13) a compound according to any one of the above (9) to (12) wherein C ring is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(14) a compound according to any one of the above (1) to (8) (wherein at least one of A ring, B ring and R^B is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein R^A is the formula:



(wherein X and R^B are the same meanings as above (1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

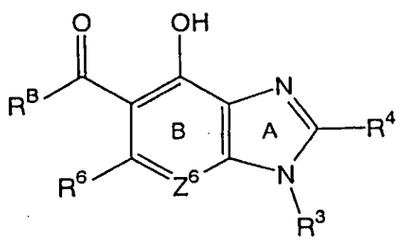
(15) a compound according to the above (14) (wherein at least one of A ring, B ring or R^B is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein X is oxygen atom, R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(16) a compound according to the above (14) or (15) wherein R^B is substituted with a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(17) a compound according to any one of the above (1) to (16) wherein A ring or B ring is substituted with a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the

same meanings as above (1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

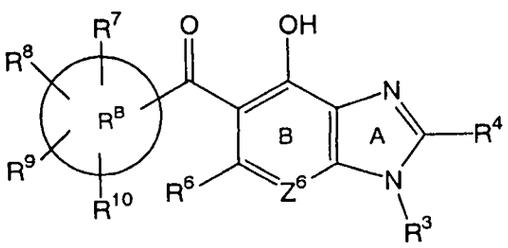
(18) a compound according to the above (1) which is the formula:



(wherein R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^6 is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(19) a compound according to the above (18) wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, heterocycle, heteroaryl or aryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^6 is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is a bond, alkylene or alkenylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are aralkyl optionally substituted with halogen, hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(20) a compound according to the above (1) which is the formula:

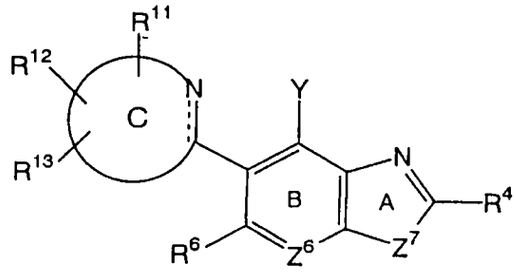


(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(21) a compound according to the above (20) wherein R^B is heteroaryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy,

haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

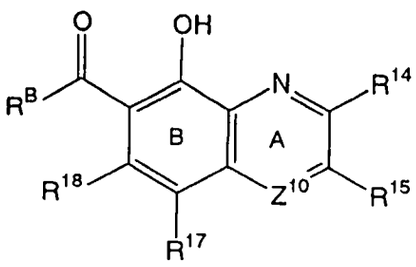
(22) a compound according to the above (1) which is the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Y is hydroxy or mercapto, Z^6 is =C(-R^5)-, or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(23) a compound according to the above (22) wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, imidazol-2-yl or pyrimidin-2-yl, Z^6 is =C(-R^5)-, or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 is a bond or alkylene, Z^2 is a bond, alkylene optionally substituted with aryl, alkenylene, -O- or -NH-, Z^3 is a bond, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide), optionally substituted heteroaryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide) or optionally substituted cycloalkyl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, hydroxy, optionally substituted carbamoyl (the substituent is alkyl), alkenyloxy and/or phthalimide), aralkyl optionally substituted with halogen, aryl optionally substituted with halogen, carbamoyl optionally substituted with alkyl, amino optionally substituted with acyl or alkylthio, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(24) a compound according to the above (1) which is the formula:



(wherein R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, at least one of R^{14} to R^{18} is the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(25) a compound according to the above (24) wherein R^{15} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(26) a compound according to the above (24) wherein R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(27) a compound according to the above (24) wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, alkyl, cycloalkyl or aryl, at least one of R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), aryl, aralkyl optionally substituted with halogen, optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

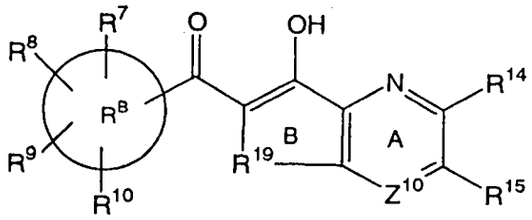
(28) a compound according to the above (24) wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally substituted amino (the substituents are alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, one of R^{15} and R^{16} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the other is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(29) a compound according to the above (24) wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally substituted amino (the substituents are alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, R^{15} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), R^{16}, R^{17} and R^{18} each is independently hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(30) a compound according to the above (24) wherein R^B is hydroxy or alkoxy, R^{14} is hydrogen, alkyl, halogen, one of R^{15} and R^{16} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the other is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(31) a compound according to the above (24) wherein R^{17} is optionally substituted carbamoyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(32) a compound according to the above (1) which is the formula :

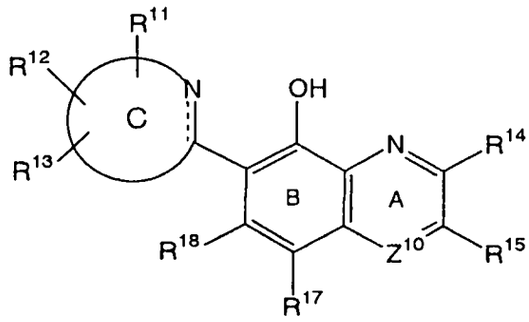


(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, R^{19} is -O-, -C(-R^{17})=C(-R^{18})- or -CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a

prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(33) a compound according to the above (32) wherein R^B is heteroaryl, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene or -S-, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen ,halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

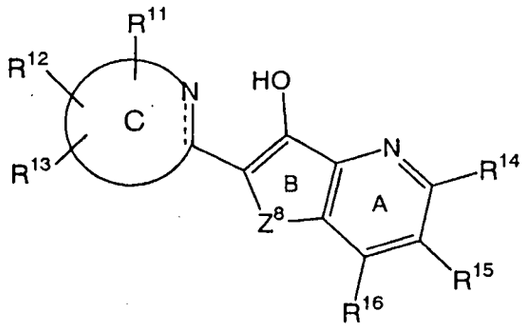
(34) a compound according to the above (1) which is the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, at least one of R^{11} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(35) a compound according to the above (34) wherein C ring is pyrimidin-2-yl, pyridin-2-yl, 1,3,4-oxadiazole-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazol-2-yl or imidazol-2-yl, at least one of R^{11} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(36) a compound according to the above (1) which is the formula:

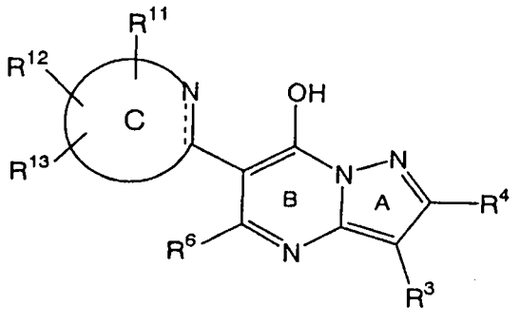


(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^8 is -O-, -N(-R^{17})- or -S-; at least one of R^{11} to R^{17} is the formula formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same

meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(37) a compound according to the above (36) wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl or 1,3,4-thiadiazol-2-yl, Z^8 is -O-, at least one of R^{11} to R^{17} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

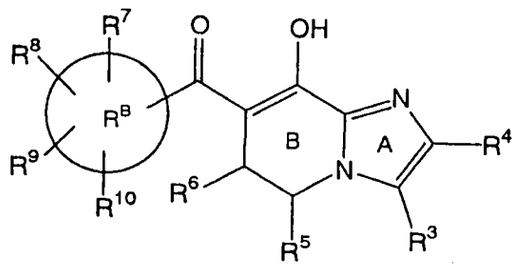
(38) a compound according to the above (1) which is the formula :



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl and at least one of R^3, R^4, R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(39) a compound according to the above (38) wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, at least one of R^3,R^4,R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(40) a compound according to the above (1) which is the formula :



(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, at least one of R^3 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof,

(41) a pharmaceutical composition containing the compound according to any one of the above (1) to (40), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof as the active ingredient,

(42) a pharmaceutical composition according to the above(41) which is an enzyme inhibitor,

(43) a pharmaceutical composition according to the above(42) which is a nucleic acid related enzyme inhibitor,

(44) a pharmaceutical composition according to the above(43) which is an HIV integrase inhibitor,

(45) a pharmaceutical composition according to the above(41) which is an aniti-HIV agent,

(46) a pharmaceutical composition according to the above(41) which is a critical prevention agent or a therapeutic agent for AIDS or AIDS related complication,

(47) a mixture of anti-HIV agents which comprises a pharmaceutical composition according to the above(44) in combination with a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor,

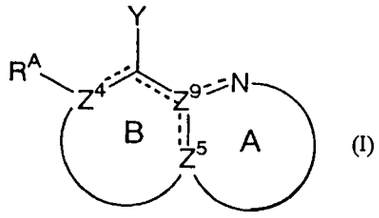
(48) a pharmaceutical composition according to the above(44) which has an activity enhancing the anti-HIV activity of a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor,

(49) a method for the critical prevention or treatment of AIDS or AIDS related complication, which comprises administering a pharmaceutical composition according to the above(41),

(50) use of the compound according to any one of the above (1) to (40) for the manufacture of a pharmaceutical composition for the critical prevention or treatment of AIDS or AIDS related complication.

The present invention is explained in detail blow.

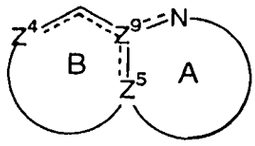
The followings are the character of compound of the formula (I):



(I)

(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y and R^A are the same meanings as above (1))

1)



(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as above (1)) is a condensed nitrogen-containing heterocycle

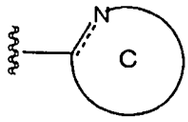
2) A ring has the nitrogen atom at the adjacent position of Z^9 as a constituent atom of the ring.

3) B ring has Y as a substituent at the adjacent position of Z^9.

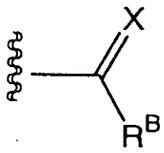
4) Y is hydroxy, mercapto or amino.

5) B ring has R^A as a substituent at Z^4 which is the adjacent position of the atom in which Y is substituted.

6) R^A is a group of the formula :



(wherein C ring is the same meaning as above (1)) or the formula :

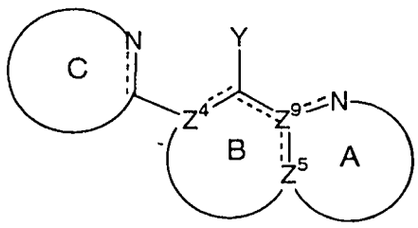


(wherein X and R^B are the same meanings as above (1))

7) A ring, B ring or R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) at at least one of the substitutable positions (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring.)

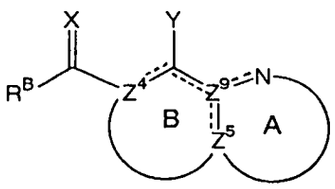
8) A ring, B ring, C ring or R^B is optionally substituted with one to six group(s) selected from the substitution group A at the other substitutable positions than the position at which a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is substituted (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring).

The compound of the formula (I) includes a compound of the formula (II):



(II)

(wherein A ring, B ring, C ring, Z^4, Z^5, Z^9 and Y are the same meanings as above (1)) or a compound of the formula (III):

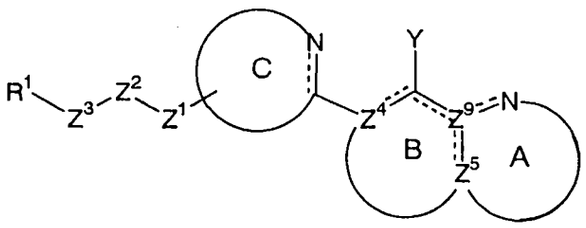


(III)

(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, R^B and X are the same meanings as above (1)).

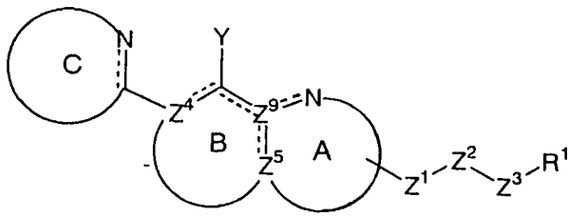
And in the above formula (II) and formula (III), A ring, B ring or R^A (C ring or R^B) is substituted a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) at at least one of the substitutable positions (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring.), and A ring, B ring or R^A (C ring or R^B) is optionally substituted with one to six group(s) selected from substitution group A at the other substitutable positions than the position at which a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is substituted (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring).

Among the compound of the formula (II), the preferable embodiments are below. A compound of the formula (II-A):



(II-A)

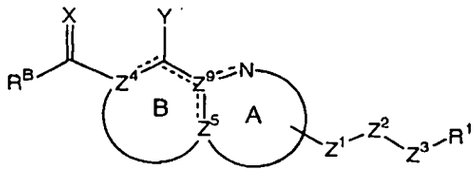
(wherein A ring, B ring, C ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) and a compound of the formula (II-B):



(II-B)

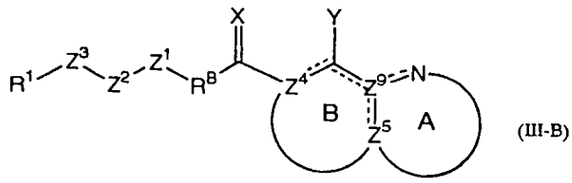
(wherein A ring, B ring, C ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) are preferable.

Among the compound of the formula (III), the preferable embodiments are below. A compound of the formula (III-A):



(III-A)

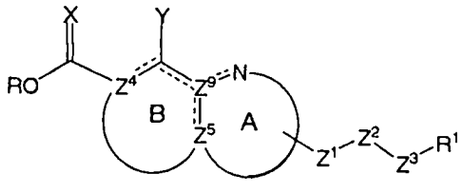
(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3 R^1 and R^B are the same meanings as above (1)) and a compound of the formula (III-B):



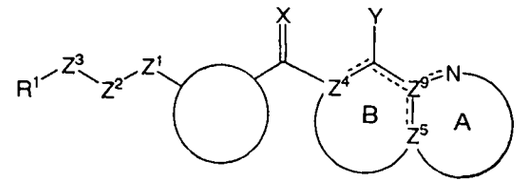
(III-B)

(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3 R^1 and R^B are the same meanings as above (1)) are preferable.

A preferable compound of the formula (III-A) is that wherein R^B is the formula :- OR (R is optionally substituted alkyl.), which is shown by the formula (III-C). A preferable compound of the formula (III-B) is that wherein R^B is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, which is shown by the formula (III-D).



(R is Alkyl.) (III-C)



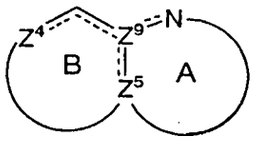
(III-D)

(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3 R^1 and R^B are the same meanings as above (1)).

Then, in the compounds above formula (II-A), formula (II-B), formula (III-A),

formula (III-B), formula (III-C) and formula (III-D), A ring, B ring or R^A (C ring or R^B) is optionally substituted with one to six group(s) selected from substitution group A at the other substitutable positions than the position at which a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is substituted (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring.).

The ring of the formula:

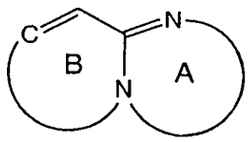
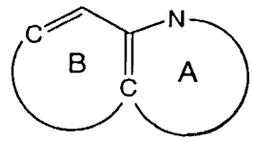
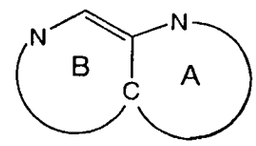
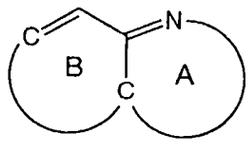
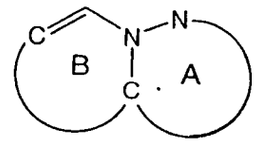


(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as above (1)) means a condensed nitrogen-containing heterocycle. Moreover, the broken line shows the presence or absence of a bond, except that each neighboring broken line simultaneously shows the presence of a bond. The part shown as a curved line means atom(s) and bond(s), which constitutes A ring and B ring. Carbon atom, oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom are listed as constituent atoms, and a single bond and a double bond are listed as the bond. Especially, the preferred condensed nitrogen-containing heterocycle is an aromatic ring, thus the atom(s) and the bond(s) which constitutes A ring and B ring should be selected to make the above condensed nitrogen-containing heterocycle aromatic.

Furthermore, preferred is that the number of the heteroatom (oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom) constructing the above nitrogen-containing heterocycle is one to six, especially one to four. A ring and B ring constructing the above nitrogen-containing heterocycle means each 4- to 8-membered ring, especially 5- or 6-membered ring. Then, the heteroatom may not be necessarily includedin the atoms constructing B ring.

The preferable embodiments of the condensed nitrogen-containing heterocycle are

1) the case in which the condensed nitrogen-containing heterocycle is

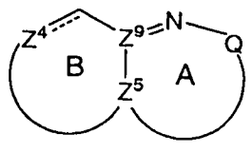




, or


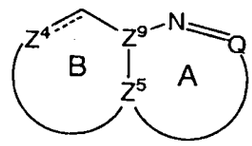
2) the case in which the condensed nitrogen-containing heterocycle is a aromatic ring,

3) the case in which a Z^4, Z^5 and Z^9 are carbon atoms, B ring is a 6-membered aromatic ring and A ring is a 7- or 8-membered nonaromatic ring,

4) the case in which Z^4 and Z^9 are carbon atoms, Z^5 is nitrogen atom, the bond between Z^9 and the neighboring nitrogen atom on A ring is a double bond and A ring is a 7- or 8-membered nonaromatic ring,

5) the case in which the nitrogen atom next to Z^9 on A ring binds to a neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond shown by the following (S1) and (S2),

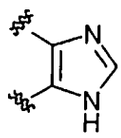
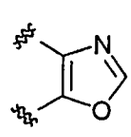
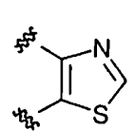
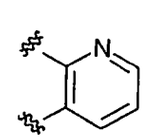
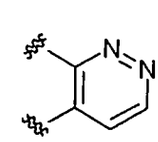
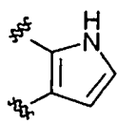
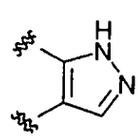
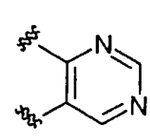
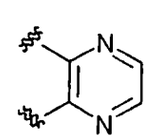

(S1)


(S2)

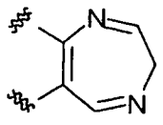
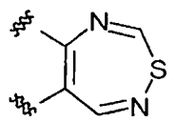
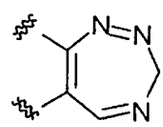
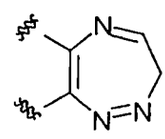
(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as above (1); Q is an atom next to the nitrogen atom.).

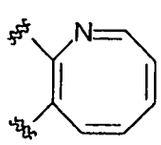
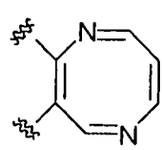
Especially the followings are preferable as A ring and B ring.

A ring is the formula:

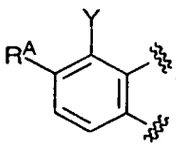
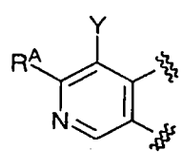
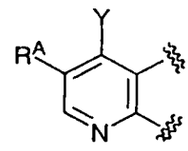

,

,

,

,

,

,

,

, or


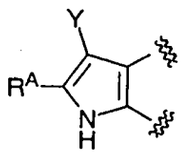
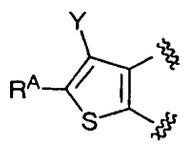
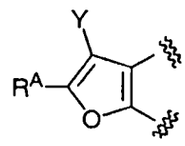
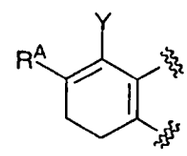
or the formula:

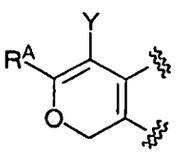
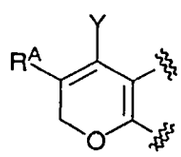
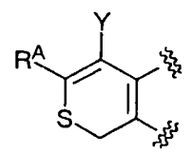
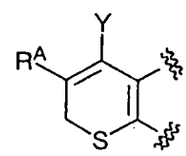





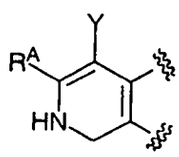
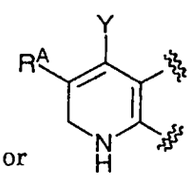

, or 

and B ring is the formula:

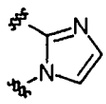
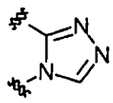
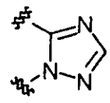
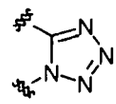





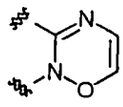
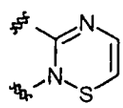






, or 

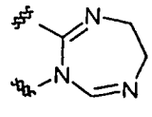
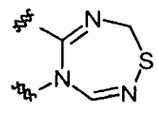
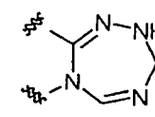
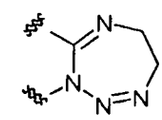
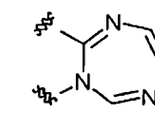
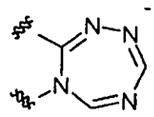
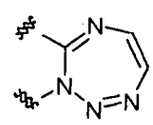
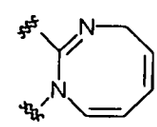
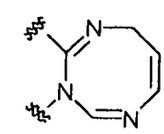
(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1)).

And as the other embodiment, preferred is that A ring is the formula:

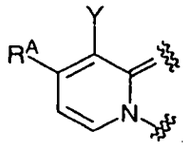
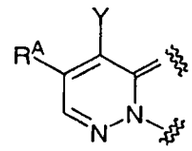
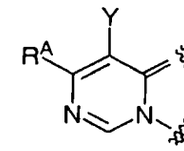





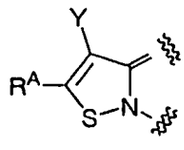
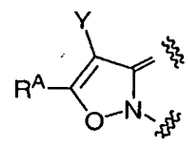
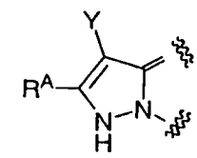
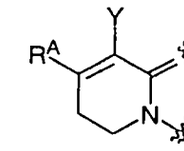

, or 

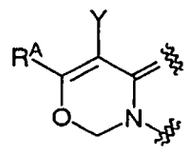
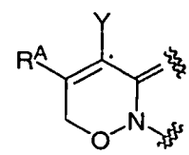
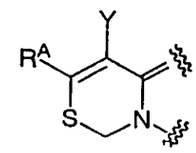
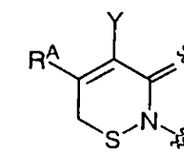
or the formula:

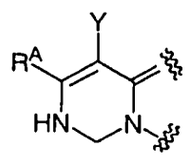
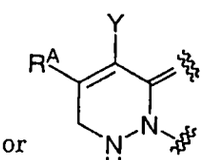

,

,

,

,

,

,

,

, or

,

and B ring is the formula:


,

,

,

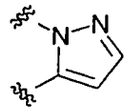

,

,

,

,


,

,

,

,

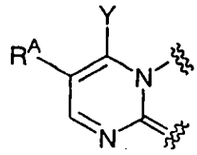

, or


(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1)).

Another preferred is that A ring is the formula:

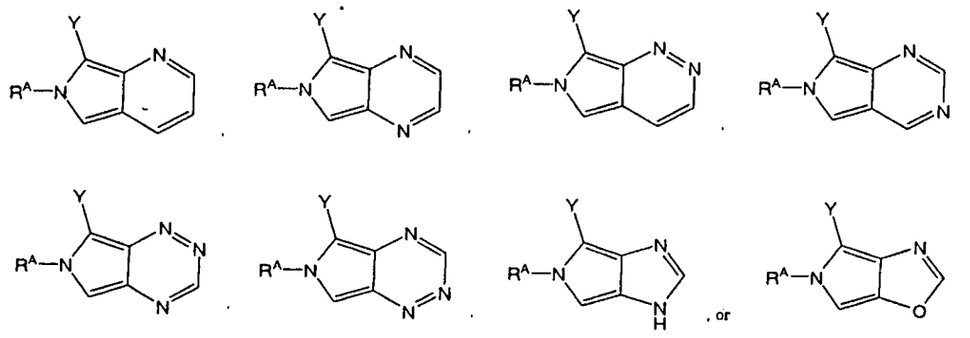


and B ring is the formula:



(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1)).

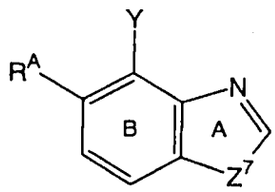
When Z^4 is nitrogen atom, the following examples are conceived.



(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1))

And the especially preferable combination of A ring and B ring are as follows: 1) both are 6-membered rings, 2) both are 5-membered rings and 3) one is 5-membered ring, the other is 6-membered ring. 1) and 3) are especially preferable. In case of 3), preferable is that A ring is 5-membered ring, B ring is 6-membered ring.

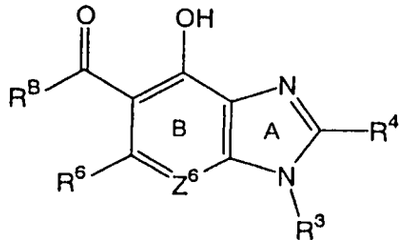
Especially, the ring of the following formula is preferable:



(wherein Y and R^A are the same meanings as above (1), Z^7 is the same meaning as above (5)), furthermore, preferred is that Z^7 is NH.

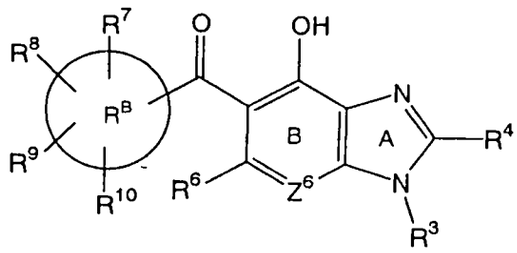
Namely, as a compound of the present invention, the followings are preferable,

(A-1) a compound of the formula:



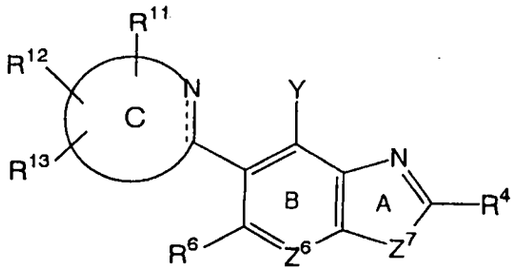
(wherein R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^6 is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A),

(A-2) a compound of the formula:



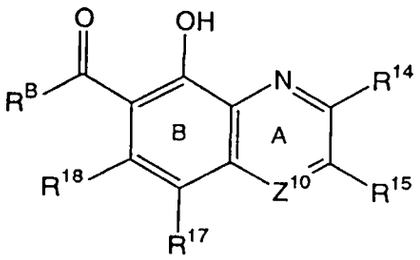
(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^{10} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A),

(A-3) a compound of the formula:



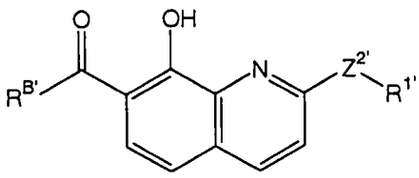
(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Y is hydroxy or mercapto, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A)

(A-4) a compound of the formula:



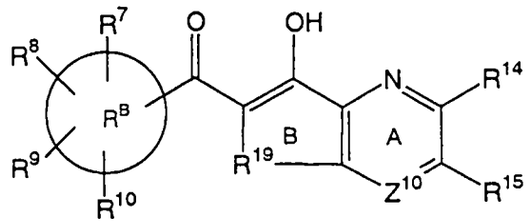
(wherein R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^{10} is-C(-R^{16})= or –N=, at least one of R^{14} to R^{18} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A. However,

a compound of the formula:



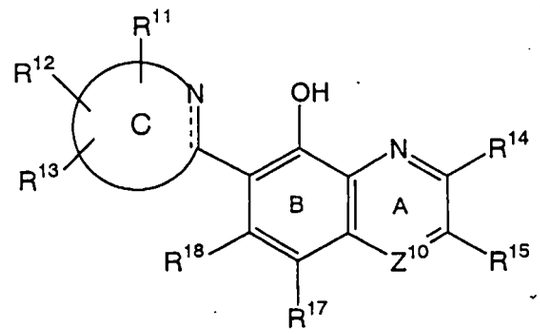
(wherein $R^{B'}$ is hydroxy or alkoxy, $Z^{2'}$ is alkylene or alkenylene, $R^{1'}$ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), benzyl5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are excluded.),

(A-5) a compound of the formula:



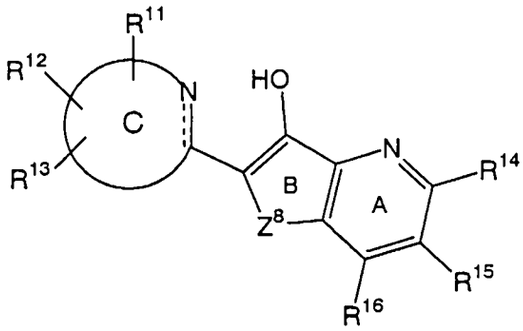
(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^{10} is $-C(-R^{16})=$ or $-N=$, R^{19} is -O-, $-C(-R^{17})=C(-R^{18})-$ or $-CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-$, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is a group of the formula $:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A),

(A-6) a compound of the formula:



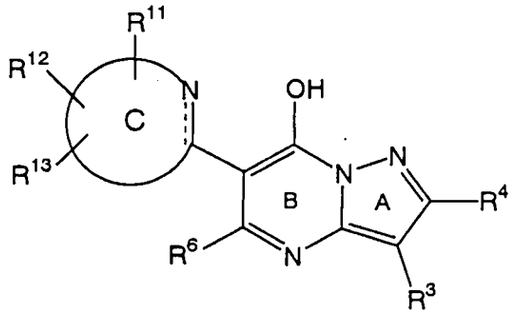
(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^{10} is $-C(-R^{16})=$ or $-N=$, at least one of R^{11} to R^{18} is a group of the formula $:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A)

(A-7) a compound of the formula:



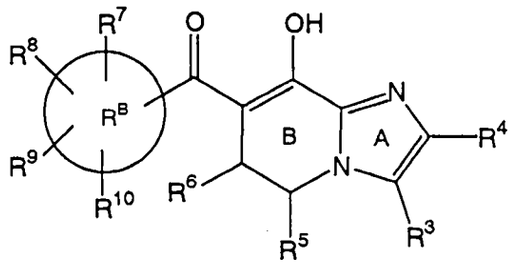
(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^8 is -O-, -N(-R^{17})-or -S-; at least one of R^{11} to R^{17} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A)

(A-8) a compound of the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, at least one of R^3, R^4, R^6 and R^{11} to R^{13} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A)

(A-9) a compound according to the above (1) which is the formula:



(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, at least one of R^3 to R^{10} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

Especially, as to (A-1), preferred is the compound wherein R^B is hydroxy, alkoxy,

optionally substituted amino, heterocycle, heteroaryl or aryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^6 is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is a bond, alkylene or alkenylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are aralkyl optionally substituted with halogen, hydrogen, halogen or alkyl.

As to (A-2), preferred is the compound wherein R^B is heteroaryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^{10} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, alkyl or halogen.

As to (A-3), preferred is the compound wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, imidazol-2-yl or pyrimidin-2-yl, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 is a bond or alkylene, Z^2 is a bond, alkylene optionally substituted with aryl, alkenylene, -O- or -NH-, Z^3 is a bond, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide), optionally substituted heteroaryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide) or optionally substituted cycloalkyl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, hydroxy, optionally substituted carbamoyl (the substituent is alkyl), alkenyloxy and/or phthalimide), aralkyl optionally substituted with halogen, aryl optionally substituted with halogen, carbamoyl optionally substituted with alkyl, amino optionally substituted with acyl, or alkylthio.

As to (A-4), preferred is the compound wherein R^{15} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meaning as above (1)),

the compound according to the above (24) wherein R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino,

the compound wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, alkyl, cycloalkyl or aryl, at least one of R^{14} to R^{18} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), aryl, aralkyl optionally substituted with halogen, optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl,

the compound wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl (the

substituents are alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally substituted amino (the substituents are alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, one of R^{15} and R^{16} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), another is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen,

the compound wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl(the substituent is alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally substituted amino (the substituent is alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, R^{15} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), R^{16}, R^{17} and R^{18} each is independently hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituent is alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl,

and the compound wherein R^B is hydroxy or alkoxy, R^{14} is hydrogen, alkyl, halogen, one of R^{15} and R^{16} is a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), another is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted alkenyl(the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen.

As to (A-5), preferred is the compound wherein R^B is heteroaryl, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is -S-, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl.

As to (A-6), preferred is the compound wherein C ring is pyrimidin-2-yl, pyridin-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazol-2-yl, or imidazol-2-yl, at least one of R^{11} to R^{18} is a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl.

As to (A-7), preferred is the compound wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl or 1,3,4-thiadiazol-2-yl, Z^8 is -O-, at least one of R^{11} to R^{17} is a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl.

As to (A-8), preferred is the compound wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, at least one of R^3, R^4, R^6 and R^{11} to R^{13} is a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 andZ^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl.

Then, as to (A-4), preferred is the compound wherein R^{14} is not substituted alkyl (the substituent is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl) and substituted alkenyl (the substituent is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), especially wherein R^{14} is not phenylethenyl substituted with hydroxy. Especially preferred is the compound wherein R^{14} is hydrogen, alkyl or halogen (especially R^{14} is hydrogen). And preferred is the compound wherein a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is substituted on any of R^{15} to R^{18} (especially R^{15} or R^{16}). And preferred is that R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl or cyano.

The substitution group except for a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), on A ring, B ring, R^A, R^B of a compound of the present inventionpreferably does not interfere with the integrase inhibitory activity. Namely, the present invention is characterized by that the

compound of the formula (I), the formula (II) and the formula (III) are substituted with a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), and the above compounds may include the substitution group interfering with the integrase inhibitory activity. These substitution groups can be selected based on the assay result of the integrase inhibitory activity, and the drug design by the computer, as well as the molecular weight, van der Waals radius and electostatic nature and so on.

Examples of these substitution groups include, not limited thereto, a group selected from the following substitution group A. The substitution group A includes halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, thioxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, nitrotho, azide, amidino, guanidino, cyano, isocyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, sulfoamino, formyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, hydrazino, morpholino, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl and optionally substituted heteroaralkylsulfonyl. And the compound of the present invention is optionally substituted with a group selected from the substitution group A at one to five position(s).

The divalent group such as alkylenedioxy, alkylene, alkenylene may substitute on the same or different atoms (for example, neighboring atoms).

Among the above substitution groups, especially preferable substitution groups, which substitute on A ring, B ring or R^A at the other substitutable positions than the position at which a group of the formula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is substituted (except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring.) is halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio,

haloalkyl, haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl or optionally substituted heteroaralkylsulfonyl. Moreover, hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted amino, cyano, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted aryl or optionally substituted aralkyl is more preferable.

Among the above substitution groups, especially preferable substitution group on R^B is hydroxy, alkyl, alkoxy, optionally substituted amino, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteraralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl or optionally substituted heteroaralkylsulfonyl. Moreover, hydroxy, alkyl, alkoxy, optionally substituted amino, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heterocycle is more preferable.

The substitution group Y on B ring which characterizes the compound of the present invention includes hydroxy, mercapto or amino. Especially, hydroxy is preferable.

Z^4 includes carbon atom or nitrogen atom. Especially, carbon atom is preferable.

Z^5 includes carbon atom or nitrogen atom.

Z^9 includes carbon atom or nitrogen atom. Especially, carbon atom is preferable.

Z^6 includes $-C(-R^5)=$ or $-N=$.

Z^7 includes oxygen atom, sulfur atom, -CH=CH- or NH. Especially, NH is preferable.

X includes oxygen atom, sulfur atom or NH. Especially, oxygen atom is preferable.

The group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)), characteristic of the compound of the present invention, for example, includes the formula :-R^1, the formula :-CH_2-R^1, the formula :-CH=CH-R^1, the formula :-CH(OH)-R^1, the formula :-S-R^1, the formula :-SO-R^1, the formula :-SO_2-R^1, the formula :-SO_2NH-R^1, the formula :-$NHSO_2$-R^1, the formula :-O-R^1, the formula :-NH-R^1, the formula :-NHCO-R^1, the formula :-CONH-R^1, the formula :-C(=O)--R^1, the formula :-O-C(=O)-R^1, the formula :-CO-R^1, the formula :-C_2H_4-R^1, the formula :-CH=CH-CH_2-R^1, the formula :-CH(OH)-CH_2-R^1, the formula :-S-CH_2-R^1, the formula :-SO-CH_2-R^1, the formula :-SO_2-CH_2-R^1, the formula :-SO_2NH-CH_2-R^1, the formula :-$NHSO_2$-CH_2-R^1, the formula :-O-CH_2-R^1, the formula :-NH-CH_2-R^1, the formula :-NHCO-CH_2-R^1, the formula :-CONH-CH_2-R^1, the formula :-C(=O)-O-CH_2-R^1, the formula :-O-C(=O)-CH_2-R^1, the formula :-CO-CH_2-R^1, the formula :-CH=CH-CH=CH-R^1, the formula :-CH=CH-CH(OH)-R^1, the formula :-CH=CH-S-R^1, the formula :-CH=CH-SO-R^1, the formula :-CH=CH-SO_2-R^1, the formula :-CH=CH-SO_2NH-R^1, the formula :-CH=CH-$NHSO_2$-R^1, the formula :-CH=CH-O-R^1, the formula :-CH=CH-NH-R^1, the formula :-CH=CH-NHCO-R^1, the formula :-CH=CH-CONH-R^1, the formula :-CH=CH-C(=O)-O-R^1, the formula :-CH=CH-O-C(=O)-R^1, the formula :-CH=CH-CO-R^1, the formula :-CH_2-CH=CH-R^1, the formula :-CH_2-CH(OH)-R^1, the formula :-CH_2-S-R^1, the formula :-CH_2-SO-R^1, the formula :-CH_2-SO_2-R^1, the formula :-CH_2-SO_2NH-R^1, the formula :-CH_2-$NHSO_2$-R^1, the formula :-CH_2-O-R^1, the formula :-CH_2-NH-R^1, the formula :-CH_2-NHCO-R^1, the formula :-CH_2-CONH-R^1, the formula :-CH_2-C(=O)-O-R^1, the formula :-CH_2-O-C(=O)-R^1, the formula :-CH_2-CO-R^1, the formula :-CH(OH)-CH=CH-R^1, the formula :-S-CH=CH-R^1, the formula :-SO-CH=CH-R^1, the formula :-SO_2-CH=CH-R^1, the formula :-SO_2NH-CH=CH-R^1, the formula :-$NHSO_2$-CH=CH-R^1, the formula :-O-CH=CH-R^1, the formula :-NH-CH=CH-R^1, the formula :-NHCO-CH=CH-R^1, the formula :-CONH-CH=CH-R^1, the formula :-C(=O)-O-CH=CH-R^1, the formula :-O-C(=O)-CH=CH-R^1, the formula :-CO-CH=CH-R^1, the formula :-C_3H_6-R^1, the formula :-CH_2-CH=CH-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-S-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-SO-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-SO_2-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-$NHSO_2$-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-O-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-NH-CH_2-R^1, the formula :-CH_2-NHCO-CH_2-R^1, the formula :-

$CH_2CONH\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula : $\text{-}CH_2\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C(=O)\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}C_2H_4\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, :$\text{-}CH_2\text{-}CH=CH\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}SO\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}SO_2NH\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}NHSO_2\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}NHCO\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}CONH\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C(=O)\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH=CH\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}C_2H_4\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}CH=CH\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}SO\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}SO_2\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}SO_2NH\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}NHSO_2\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}NHCO\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}CONH\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}R^1$, the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}O\text{-}C(=O)\text{-}CH_2\text{-}R^1$ or the formula :$\text{-}CH=CH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}R^1$(wherein R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, or optionally substituted heterocycle.).

Especially, preferred as a group the formula: $\text{-}Z^1\text{-}Z^2\text{-}Z^3\text{-}R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) is

1) the case in which Z^1 and Z^3 are bonds,

2) the case in which Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is a bond, -CO-, -O-, -S-, $\text{-}SO_2\text{-}$ or lower alkylene (especially $\text{-}CH_2\text{-}$, $\text{-}(CH_2)_2\text{-}$),

3) the case in which Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is a bond, -CO-, -O-, -S-, $\text{-}SO_2\text{-}$ or lower alkylene (especially $\text{-}CH_2\text{-}$, $\text{-}(CH_2)_2\text{-}$), R^1 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl,

4) the case in which Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is $\text{-}SO_2\text{-}$, $\text{-}CH_2\text{-}$ or $\text{-}C_2H_4\text{-}$, R^1 is optionally substituted aryl (especially phenyl),

5) the case in which Z^1 is a bond or alkylene, Z^3 is a bond, Z^2 is optionally substituted alkylene, alkenylene or -O-, R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted cycloalkyl,

6) the case in which Z^1 is a bond or alkylene,

7) the case in which Z^1 is a bond,

8) the case in which Z^2 is a bond, alkylene, $\text{-}SO_2\text{-}$ or -O-,

9) the case in which Z^2 is a bond, alkylene or -O-,

10) the case in which Z^2 is alkylene or -O-,

11) the case in which Z^3 is a bond or alkylene,

12) the case in which R^1 is optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl,

13) the case in which R^1 is optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted heterocycle or optionally substituted aryl,

14) the case in which R^1 is optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heterocycle,

15) the case in which R^1 is optionally substituted aryl,

16) the case in which Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl,

17) the case in which Z^1 is a bond or alkylene, Z^3 is a bond, Z^2 is optionally substituted alkylene, alkenylene, -S- or -O-, R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted cycloalkyl.

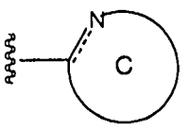
The preferable example of a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ includes phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-bromophenyl, 4-biphenylyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-chlorobenzyl, 2,4-difluorobenzyl, 2,6-difluorobenzyl, 2,5-difluorobenzyl, 3,4-difluorobenzyl, 3,6-difluorobenzyl, 4-methylbenzyl, 3-trifluoromethylbenzyl, 4-trifluoromethylbenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-bromobenzyl, 4-phenylbenzyl, 2-phenylethyl, 2-(2-fluorophenyl)ethyl, 2-(3-fluorophenyl)ethyl, 2-(4-fluorophenyl)ethyl, 2-(2-chlorophenyl)ethyl, 2-(3-chlorophenyl)ethyl, 2-(4-chlorophenyl)ethyl, 2-(2,4-difluorophenyl)ethyl, 2-(2,6-difluorophenyl)ethyl, 2-(2,5-difluorophenyl)ethyl, 2-(3,4-difluorophenyl)ethyl, 2-(4-methylphenyl)ethyl, 2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl, 2-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl, 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl, 2-(4-methoxyphenyl)ethyl, 2-(4-bromophenyl)ethyl, 2-(4-biphenylyl)ethyl, benzenesulfonyl, 2-fluorobenzenesulfonyl, 3-fluorobenzenesulfonyl, 4-fluorobenzenesulfonyl, 2-chlorobenzenesulfonyl, 3-chlorobenzenesulfonyl, 4-chlorobenzenesulfonyl, 2,4 -difluorobenzenesulfonyl, 2,6 -difluorobenzenesulfonyl, 2,5-difluorobenzenesulfonyl, 3,4-difluorobenzenesulfonyl, 4-methylbenzenesulfonyl, 3-trifluoromethylbenzenesulfonyl, 4-trifluoromethylbenzenesulfonyl, 4-hydroxybenzenesulfonyl, 4-methoxybenzenesulfonyl, 4-bromobenzenesulfonyl, 4-phenylbenzenesulfonyl, phenylthio, 2-fluorophenylthio, 3-fluorophenylthio, 4-fluorophenylthio, 2-chlorophenylthio, 3-chlorophenylthio, 4-chlorophenylthio, 2,4-difluorophenylthio, 2,6-difluorophenylthio, 2,5-difluorophenylthio,

3,4-difluorophenylthio, 4-methylphenylthio, 3-trifluoromethylphenylthio, 4-trifluoro methylphenylthio, 4-hydroxyphenylthio, 4-methoxyphenylthio, 4-bromophenylthio, 4-biphenylylthio, phenoxyl, 2-fluorophenoxyl, 3-fluorophenoxyl, 4-fluorophenoxyl, 2-chlorophenoxyl, 3-chlorophenoxyl, 4-chlorophenoxyl, 2,4-difluorophenoxyl, 2,6-difluorophenoxyl, 2,5-difluorophenoxyl, 3,4-difluorophenoxyl, 4-methylphenoxyl, 3-trifluoromethylphenoxyl, 4-trifluoromethylphenoxyl, 4-hydroxyphenoxyl, 4-methoxyphenoxyl, 4-bromophenoxyl, 4-phenylphenoxyl, benzoyl, 2-fluorobenzoyl, 3-fluorobenzoyl, 4-fluorobenzoyl, 2-chlorobenzoyl, 3-chlorobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, 2,4-difluorobenzoyl, 2,6-difluorobenzoyl, 2,5-difluorobenzoyl, 3,4-difluorobenzoyl, 4-methylbenzoyl, 3-trifluoromethylbenzoyl, 4-trifluoromethylbenzoyl, 4-hydroxybenzoyl, 4-methoxybenzoyl, 4-bromobenzoyl, 4-phenylbenzoyl, 2-thienyl, 3-thienyl, furfuryl, 3-furylmethyl, (2-chlorothiophene3-yl)methyl, 2-picolyl, 3-picolyl, 4-picolyl, (2-fluoropyridin-3-yl)methyl, (2-fluoropyridin-5-yl)methyl or (5-fluoropyridin-2-yl)methyl.

Characteristics of the compound of the present invention includes that A ring, B ring or R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) at at least one of the substitutable positions except for the nitrogen atom next to Z^9 on A ring and the nitrogen atom next to the bonding position on C ring. Especially, the case in which A ring, C ring or R^B is substituted is preferable.

The above substitutable positions mean any atoms binding to hydrogen atom on A ring, B ring or R^A. The compound of the present invention means a compound wherein such a hydrogen atom(s) is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)).

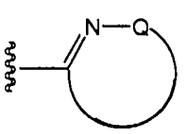
A group of the formula :



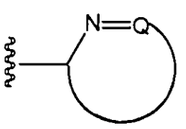
(C ring is the same meaning as above (1)) means heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom.

Especially, preferred is heteroaryl shown by (T1) and (T2) wherein an atom next to the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom, which binds to a neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond. More preferred is heteroaryl shown by (T3) and (T4) wherein an atom next to the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom, which binds to a

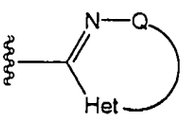
neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond and another atom next to the atom at the bonding position is a heteroatom.



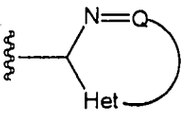
(T1)



(T2)



(T3)



(T4)

(wherein a group of T1 to T4 is heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom. N is nitrogen atom, Q is an atom next to nitrogen atom; Het is heteroatom.)

Moreover, the broken line shows the presence or absence of a bond. The part shown as a curved line means an atom(s) and a bond(s), which constitute C ring and can be selected to make a C ring aromatic. C ring may include a heteroatom(s) other than the nitrogen atom shown in the above formula and the constituent atom of C ring includes carbon atom, oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom. The bond constructing C ring includes a single bond and a double bond. C ring is not only a monocycle but also a condensed ring (2 to 5 condensed rings), and especially a monocycle or a bicycle is preferable, and a monocycle is more preferable.

Heteroaryl of C ring being a monocycle means 5- to 8-membered heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom and one to four of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom may be included. Especially 5- or 6-membered heteroaryl is preferable. For example, it is pyrrol-2-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl, pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl or frazan 3-yl.

Especially preferred is heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom, which binds to the neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond. For example, it is imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl, pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl or frazan 3-yl.

Furthermore, preferred is heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom, which binds to the neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond and another atom next

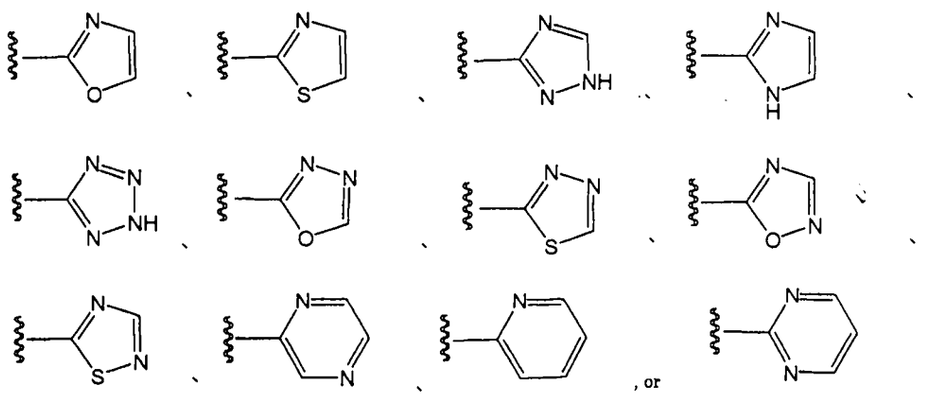
to the atom at the bonding position is a heteroatom. For example, it is imidazol-2-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or pyrimidin-2-yl.

Heteroaryl of C ring being a condensed ring is heteroaryl wherein 1 to 4 of 5- to 8-membered aromatic carbocycle (e.g., 5- to 8-membered aromatic carbocycle) and/or the other 5- to 8-membered heteroaryl (e.g., 5- to 8-membered heteroaryl which may include 1 to 4 of oxygen atoms, sulfur atoms and/or nitrogen atoms in the ring) are condensed with the above monocycle. As a condensed aromatic ring, 5- or 6-membered ring is preferable. For example, it is benzimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, cinnolin3-yl, quinazolin-2-yl, quinazolin-4-yl, quinolin-2-yl, phthalazin1-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, purine-2-yl, purine-6-yl, purine-8-yl, pteridin-2-yl, pteridin-4-yl, pteridin-6-yl, pteridin-7-yl, carbazol-1-yl, phenantridin-6-yl, indol-2-yl or isoindol-1-yl.

Especially, preferred is heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom, which binds to the neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond. For example, benzimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, cinnoline3-yl, quinazolin-2-yl, quinazolin-4-yl, quinolin-2-yl, phthalazin1-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, purine-2-yl, purine-6-yl, purine-8-yl, pteridin-2-yl, pteridin-4-yl, pteridin-6-yl, pteridin-7-yl or phenantridin6-yl is preferred.

Furthermore, preferred is heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is nitrogen atom, which binds to the neighboring atom with a double bond and binds to another neighboring atom with a single bond and another atom next to the atom at the bonding position is a heteroatom. For example, it is benzimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, quinazolin-2-yl, purine-2-yl, purine-8-yl or pteridin-2-yl is preferred.

Especially preferred is a group of the formula:



In the above cases, C ring is optionally substituted with a group of the formula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above (1)) or a group selected from the substitution group A.

The terms used in the present specification are explained as follows. Each term by itself or as part of another has the following meaning.

The term "alkylene" means a C1-C6 straight or branched alkylene group, for example, methylene, ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene, ethylethylene, pentamethylene or hexamethylene. Preferred is a C1-C4 straight alkylene group such as methylene, ethylene, trimethylene or tetramethylene.

The term "alkenylene" means a C2-C6 straight or branched alkenylene group, which is the above "alkylene" having one or more double bonds, for example, vinylene, propenylene or butenylene. Preferred is a C2-C3 straight alkenylene group such as vinylene or propenylene.

The term "alkyl" means a C1-C10 straight or branched alkyl group, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-buthyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl or n-decyl. Preferred is a C1-C6 alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-buthyl, tert-butyl n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl or isohexyl.

The term "alkenyl" means a C2-C8 straight or branched alkenyl group which is the above "alkyl" having one or more double bonds, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl or 3-methyl-2-butenyl.

The term "aryl" means a monocyclic aromatic hydrocarbon group (e.g., phenyl) or a polycyclic aromatic hydrocarbon group (e.g., 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-antolyl, 2-antolyl, 9-antolyl, 1-phenantolyl, 2-phenantolyl, 3-phenantolyl, 4-phenantolyl or 9-phenantolyl). Preferred is phenyl or naphthyl (e.g., 1-naphthyl or 2-naphthyl).

The term "heteroaryl" means a monocyclic heteroaryl and a condensed heteroaryl.

A monocycle heteroaryl means a group, which is derived from a 5 to 8-membered aromatic ring which may contain 1 to 4 of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom and have a bonding position at any substitutable position.

A condensed heteroaryl means a group, wherein a 5 to 8-membered aromatic ring which may contain 1 to 4 of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom is condensed with 1 to 4 of 5 to 8-membered aromatic carboncycle or the other 5 to 8-membered aromatic hetetrocycle and may have a bonding position at the any substitutable position.

The term "heteroaryl" means the following groups, for example, furyl (e.g., 2-furyl or 3-furyl), thienyl (e.g., 2-thienyl or 3-thienyl), pyrrolyl (e.g., 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl), imidazolyl (e.g., 1-imidazolyl, 2-imidazolyl or 4-imidazolyl), pyrazolyl (e.g., 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl or 4-pyrazolyl), triazolyl (e.g., 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2.4-triazolyl-3-yl or 1,2,4-triazol-4-yl), tetrazolyl (e.g., 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl or 5-tetrazolyl), oxazolyl (e.g., 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl), isoxazolyl (e.g., 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl or 5-isoxazolyl), thiazolyl (e.g., 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl), thiadiazolyl, isothiazolyl (e.g., 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl or 5-isothiazolyl), pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl), pyridazinyl (e.g., 3-pyridazinyl or 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g., 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl or 5-pyrimidinyl), furazanyl (e.g., 3-furazanyl), pyrazinyl(e.g., 2-pyrazinyl), oxadiazolyl (e.g., 1,3,4-oxadiazol-2-yl), benzofuryl (e.g., 2-benzo[b]furyl, 3-benzo[b]furyl, 4-benzo[b]furyl, 5-benzo[b]furyl, 6-benzo[b]furyl or 7-benzo[b]furyl), benzothienyl (e.g., 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 4-benzo[b]thienyl, 5-benzo[b]thienyl, 6-benzo[b]thienyl or 7-benzo[b]thienyl), benzimidazolyl (e.g., 1-benzoimidazolyl, 2-benzoimidazolyl, 4-benzoimidazolyl or 5-benzoimidazolyl), dibenzofuryl, benzoxazolyl, quinoxalyl (e.g., 2-quinoxalinyl, 5-quinoxalinyl or 6-quinoxalinyl), cinnolinyl (e.g., 3-cinnolinyl, 4-cinnolinyl, 5-cinnolinyl, 6-cinnolinyl, 7-cinnolinyl or 8-cinnolinyl), quinazolyl (e.g., 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 5-quinazolinyl, 6-quinazolinyl, 7-quinazolinyl or 8-quinazolinyl), quinolyl (e.g., 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl), phthalazinyl (e.g., 1-phthalazinyl, 5-phthalazinyl or 6-phthalazinyl), isoquinolyl (e.g., 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl), puryl, pteridinyl (e.g., 2-pteridinyl, 4-pteridinyl, 6-pteridinyl or 7-pteridinyl), carbazolyl, phenantridinyl, acridinyl (e.g., 1-acridinyl, 2-acridinyl, 3-acridinyl, 4-acridinyl or 9-acridinyl), indolyl (e.g., 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-

indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-indolyl), isoindolyl, phenazinyl (e.g., 1-phenazinyl or 2-phenazinyl) or phenothiazinyl (e.g., 1-phenothiazinyl, 2-phenothiazinyl, 3-phenothiazinyl or 4-phenothiazinyl).

The term "cycloalkyl" means a C3-C10 cyclic saturated hydrocarbon group, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, or cyclooctyl. Preferred is a C3-C6 cycloalkyl group such as cyclopentyl or cyclohexyl.

The term "cycloalkenyl" means a C3-C10 cyclic non-aromatic hydrocarbonyl group, for example, cyclopropenyl (e.g., 1-cyclopropenyl), cyclobutenyl (e.g., 1-cyclobutenyl), cyclopentenyl (e.g., 1-cyclopenten-1-yl, 2-cyclopenten-1-yl or 3-cyclopenten-1-yl), cyclohexenyl (e.g., 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl or 3-cyclohexen-1-yl), cycloheptenyl (e.g., 1-cycloheptenyl) or cyclooctenyl (e.g., 1-cyclooctenyl). Especially preferable is 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl or 3-cyclohexen-1-yl.

The term "heterocycle" means a non-aromatic heterocyclic group which contains at least one of nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and which has a bonding position at any substitutable position, for example, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-imidazolinyl, 2-imidazolinyl, 4-imidazolinyl, 1-imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 1-pyrazolinyl, 3-pyrazolinyl, 4-pyrazolinyl, 1-pyrazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, piperidino, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, morpholino or tetrahydropyranyl. Then, "a non-aromatic heterocyclic group" can be saturated or unsaturated.

Alkyl of "alkoxy" is the same meaning as above "alkyl". "Alkoxy" is, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy. Especially preferable is methoxy or ethoxy.

The term "alkoxycarbonyl" means a carbonyl substituted with above "alkoxy", for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, or tert-butoxycarbonyl.

The term "alkoxyalkyl" means the above "alkyl" substituted with above "alkoxy", for example, methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, n-butoxymethyl, isobutoxymethyl, tert-butoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, n-propoxyethyl, isopropoxyethyl, n-butoxyethyl, isobutoxyethyl or tert-butoxyethyl.

The term "alkynyl" means a C2-C8 alkynyl group, which is the above "alkyl" having one or more triple bond, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl or 3-butynyl.

The term "alkylsulfonyl" means a sulfonyl substituted with the above "alkyl", for

example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl, neopentylsulfonyl, tert-pentylsulfonyl, n-hexylsulfonyl, isohexylsulfonyl, n-heptylsulfonyl, n-octylsulfonyl, n-nonylsulfonyl or n-decylsulfonyl.

The term "optionally substituted amino" means a substituted or unsubstituted amino.

The term "optionally substituted carbamoyl" means a substituted or unsubstituted carbamoyl.

The substituent of "optionally substituted amino" and "optionally substituted carbamoyl" is alkyl (e.g., methyl, ethyl or dimethyl), alkoxyalkyl (e.g., ethoxymethyl or ethoxyethyl), acyl (e.g., formyl, acetyl, benzoyl or toluoyl), aralkyl (e.g., benzyl), hydroxy, alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), arylsulfonyl optionally substituted with alkyl (e.g., benzenesulfonyl or toluenesulfonyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), alkylene (e.g., trimethylene, tetramethylene or pentamethylene) or aryl optionally substituted with alkyl (e.g., phenyl or trityl).

The term "alkylthio" means sulfur atom substituted with the above "alkyl", for example, methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, tert-pentylthio, n-hexylthio, isohexylthio, n-heptylthio, n-octylthio, n-nonylthio or n-decylthio. A C1-C6 alkylthio is preferable.

The term "alkylthioalkyl" means the above "alkyl" substituted with the above "alkylthio", for example, methylthiomethyl, ethylthiomethyl, n-propylthiomethyl, isopropylthiomethyl, n-butylthiomethyl, isobutylthiomethyl, sec-butylthiomethyl, tert-butylthiomethyl, n-pentylthiomethyl, isopentylthiomethyl, neopentylthiomethyl, tert-pentylthiomethyl, n-hexylthiomethyl, isohexylthiomethyl, n-heptylthiomethyl, n-octylthiomethyl, n-nonylthiomethyl, n-decylthiomethyl, methylthioethyl, ethylthioethyl, n-propylthioethyl, isopropylthioethyl, n-butylthioethyl, isobutylthioethyl, sec-butylthioethyl, tert-butylthioethyl, n-pentylthioethyl, isopentylthioethyl, neopentylthioethyl, tert-pentylthioethyl, n-hexylthioethyl, isohexylthioethyl, n-heptylthioethyl, n-octylthioethyl, n-nonylthioethyl or n-decylthioethyl. A C1-2 alkyl substituted with C1-6 alkylthio is preferable.

The term "haloalkyl" means the above "alkyl" substituted with one or more halogen. A C1-C3 halogenated alkyl is especially preferable, for example, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, 1,1-dichloroethyl or 2,2,2-trichloroethyl.

The term "haloalkoxy" means oxygen atom substituted with the above "haloalkyl", for example, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, 1,1-dichloroethoxy or

2,2,2-trichloroethoxy.

The term "haloalkoxyalkyl" means the above "alkyl" substituted with the above "haloalkoxy", for example, trifluoromethoxymethyl, chloromethoxymethyl, dichloromethoxymethyl, 1,1-dichloroethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, trifluoromethoxyethyl, chloromethoxyethyl, dichloromethoxyethyl, 1,1-dichloroethoxyethyl or 2,2,2-trichloroethoxyethyl.

The term "alkyl carbonyl" means a carbonyl substituted with the above "alkyl", for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl or lauroyl.

The term "alkylcarbonyloxy" means oxygen atom substituted with the above "alkylcarbonyl", for example, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, isovaleryloxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, octanoyloxy or lauroyloxy.

The term "aralkyl" means the above "alkyl" substituted with 1 to 3 above "aryl", for example, benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl.

The term "heteroaralkyl" means the above "alkyl" substituted with 1 to 3 above "heteroaryl". A heteroaralkyl wherein alkyl is C1-C4 is preferable. A heteroaralkyl wherein alkyl is C1 or C2 is especially preferable, for example, furylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, imidazolylmethyl, pyrazolylmethyl, triazolylmethyl, tetrazolylmethyl, oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, isothiazolylmethyl, pyridylmethyl, pyridazinylmethyl, pyrimidinylmethyl, furazanylmethyl, pyrazinylmethyl, oxadiazolylmethyl, benzofurylmethyl, benzothienylmethyl, benzimidazolylmethyl, dibenzofurylmethyl, benzooxazolylmethyl, quinoxalylmethyl, cinnolinylmethyl, quinazolylmethyl, quinolylmethyl, phthalazinylmethyl, isoquinolylmethyl, puriylmethyl, pteridinylmethyl, carbazolylmethyl, phenantridinylmethyl, acridinylmethyl, indolylmethyl, isoindolylmethyl, phenazinylmethyl, phenothiazinylmethyl, furylethyl, thienylethyl, pyrrolylethyl, imidazolylethyl, pyrazolylethyl, triazolylethyl, tetrazolylethyl, oxazolylethyl, isoxazolylethyl, thiazolylethyl, thiadiazolylethyl, isothiazolylethyl, pyridylethyl, pyridazinylethyl, pyrimidinylethyl, furazanylethyl, pyrazinylethyl, oxadiazolylethyl, benzofurylethyl, benzothienylethyl, benzimidazolylethyl, dibenzo furylethyl, benzooxazolylethyl, uinoxalylethyl, cinnolinylethyl, quinazolylethyl, quinolylethyl, phthalazinylethyl, isoquinolylethyl, puriylethyl, pteridinylethyl, carbazolylethyl, phenantridinylethyl, acridinylethyl, indolylethyl, isoindolylethyl, phenazinylethyl or phenothiazinylethyl.

Then, "aryl", "aralkyl", "heteroaryl" "heteroaralkyl" and "alkyl" of "aryloxy",

"heteroaryloxy", "arylthio", "heteroarylthio", "aralkyloxy", "heteroaralkyloxy", "aralkylthio", "heteroaralkylthio", "aryloxyalkyl", "heteroaryloxyalkyl", "arylthioalkyl", "heteroarylthioalkyl", "arylsulfonyl", "heteroarylsulfonyl", "aralkylsulfonyl" and "heteroaralkylsulfonyl" are the same meanings as the above.

In the case that "optionally substituted alkylene", "optionally substituted alkenylene", "optionally substituted alkyl", "optionally substituted alkenyl", "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl", "optionally substituted heterocycle", "optionally substituted aralkyl", "optionally substituted heteroaralkyl", "optionally substituted aryloxy", "optionally substituted heteroaryloxy", "optionally substituted arylthio", "optionally substituted heteroarylthio", "optionally substituted aralkyloxy", "optionally substituted heteroaralkyloxy", "optionally substituted aralkylthio", "optionally substituted heteroaralkylthio", "optionally substituted aryloxyalkyl", "optionally substituted heteroaryl oxyalkyl", "optionally substituted arylthioalkyl", "optionally substituted heteroarylthioalkyl", "optionally substituted arylsulfonyl", "optionally substituted heteroarylsulfonyl", "optionally substituted aralkyl sulfonyl" and "optionally substituted heteroaralkylsulfonyl" have the substitution groups, each of them is optionally substituted at any position with the same or different 1 to 4 substitution groups. And these substitution groups can be selected from the substitution group A as not to interfere with the inhibitory activity against integrase.

The substitution group is, for example, hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), halo alkyl (e.g., CF_3, CH_2CF_3 and CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and butoxy), alkenyloxy (e.g., vinyloxy and allyloxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl), nitro, nitroso, optionally substituted amino (e.g., alkylamino, methylamino, ethylamino and dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino and benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino, tritylamino and hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, isocyano, isocyanate, thiocyanate, isothiocyanate, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl and ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl (e.g., alkylcarbamoyl methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl and dimethylcarbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl and acetyl), formyloxy, haloformyl, oxal, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, sulfino, sulfo, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino, guanidino or phthalimide.

As the substituent of "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl" and "optionally substituted heterocycle" in R^1, among the above substituent, especially preferred is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3, CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), nitro, optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetyl amino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino, tritylamino) or hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino or guanidino. Especially, alkyl, haloalkyl, halogen (especially F, Cl or Br) or alkoxy (especially methoxy) is preferable and monosubstitution or disubstitution is preferable.

As the substituent of "optionally substituted alkylene" and "optionally substituted alkenylene" in Z^1, Z^2 and Z^3, among the above substituent, especially preferred is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3, CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino or tritylamino) or hydroxyamino), aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino or guanidino.

In the case that a group selected from the substitution group A is "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl", "optionally substituted heterocycle", "optionally substituted aralkyl", "optionally substituted heteroaralkyl", "optionally substituted

aryloxy", "optionally substituted heteroaryloxy", "optionally substituted arylthio", "optionally substituted heteroarylthio", "optionally substituted aralkyloxy", "optionally substituted heteroaralkyloxy", "optionally substituted aralkylthio", "optionally substituted heteroaralkylthio", "optionally substituted aryloxyalkyl", "optionally substituted heteroaryloxyalkyl", "optionally substituted arylthioalkyl", "optionally substituted heteroarylthioalkyl", "optionally substituted arylsulfonyl", "optionally substituted heteroarylsulfonyl", "optionally substituted aralkylsulfonyl" or "optionally substituted heteroaralkylsulfonyl", as the substituent, among the above substituent, especially preferred is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3, CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), nitro, optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino or tritylamino) or hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino or guanidino. Especially, alkyl, haloalkyl, halogen (especially F, Cl or Br), alkoxy (especially methoxy), is preferable and monosubstitution or disubstitution is preferable.

The present invention includes a compound, its prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof. All of the theoretical possible tautomers and geometrical isomers of a compound of the present invention are also within the scope of the present invention. For example, a compound of the formula (I) (a keto form) wherein Y is oxo, thioxo or imino is also included in the present invention, as far as it is a tautomer of a compound (an enol form) wherein Y is hydroxy, mercapto or amino.

A prodrug is a derivative of a compound of the present invention having a group which can be decomposed chemically or metabolically, and such a prodrug is converted to a pharmaceutically active compound of the present invention by means of solvolysis or by placing the compound in vivo under a physiological condition. Method for selecting and preparing an appropriate prodrug derivative are described in the literature such as Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985.

It is known that HIV multiplies vigorously in a lymph node even in the

asymptomatic term. Thus a prodrug of a compound of the present invention is preferably a lymph-directive one. The diseases caused by HIV include AIDS-associated encephalopathy. Thus a preferable prodrug of a compound of the present invention is a brain-directive one. As these lymph-directive prodrug and brain-directive prodrug, the following prodrugs with high lipophilicity are preferable.

When a compound of the present invention has a carboxyl group, an ester derivative prepared by reacting an original acid compound with a suitable alcohol or an amide derivative prepared by reacting an original acid compound with a suitable amine is exemplified as a prodrug. An especially preferred ester derivative as an prodrug is methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, tert-butylester, morpholinoethylester or N,N-diethylglycolamidoester.

When a compound of the present invention has a hydroxy group, an acyloxy derivative prepared by reacting a compound having a hydroxyl group with a suitable acylhalide or a suitable acid anhydride is exemplified as a prodrug. An especially preferred acyloxy derivative as a prodrug is -O(=O)-CH_3, -OC(=O)-C_2H_5, -OC(=O)-(tert-Bu), -OC(=O)-$C_{15}H_{31}$, -OC(=O)-(m-COONa-Ph), -OC(=O)-CH_2CH_2COONa, -O(C=O)-$CH(NH_2)CH_3$ or -OC(=O)-CH_2-$N(CH_3)_2$.

When a compound of the present invention has an amino group, an amide derivative prepared by reacting a compound having amino with a suitable acid halide or a suitable mixed anhydride is exemplified as a prodrug. An especially preferred amide derivative as a prodrug is -NHC(=O)-$(CH_2)_{20}CH_3$ or -NHC(=O)-$CH(NH_2)CH_3$.

Especially in the case of a compound of the present invention, a prodrug can be produced by the chemical modification of Y, a substituent on B ring. For example, Y is substituted with acyl and it is examined whether the prodrug is converted to a compound of the present invention by means of solvolysis or by placing the compound under a physiological condition or not. Therefore, even if Y is a substituent except for hydroxy, mercapto or amino, a compound wherein Y is converted to hydroxy, mercapto or amino by means of solvolysis or by placing the compound under a physiological condition is the prodrug of the present invention and is contained in the present invention. For example, a compound converted to a compound of the present invention in phosphate buffer (pH7.4)-ethanol or plasma is a compound of the present invention.

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of the present invention include, as basic salts, for example, alkali metal salts such as sodium or potassium salts; alkaline-earth metal salts such as calcium or magnesium salts; ammonium salts; aliphatic amine salts such as trimethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine,

ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine or procaine salts; aralkyl amine salts such as N, N-dibenzylethylenediamine salts; heterocyclic aromatic amine salts such as pyridin salts, picoline salts, quinoline salts or isoquinoline salts; quaternary ammonium salts such as tetramethylammonium salts, tetraethylammonium salts, benzyltrimethylammonium salts, benzyltriethylammonium salts, benzyltributylammonium salts, methyltrioctylammonium salts or tetrabutylammonium salts; and basic amino acid salts such as arginine salts or lysine salts. Acid salts include, for example, mineral acid salts such as hydrochloride, sulfates salts, nitrate salts, phosphates salts, carbonates salts, hydrogencarbonates or perchlorate; organic acid salts such as acetates, propionates, lactates, maleates, fumarates, tararic acid salts, malates, citrates salts, or ascorbates; sulfonates such as methanesulfonates, isethionates, benzenesulfonates, or p-toluenesulfonates; and acidic amino acid salts such as aspartates or glutamates.

Furthermore, various solvates of a compound of the present invention, for example, monosolvate, disolvate, monohydrate or dihydrate are also within the scope of the present invention.

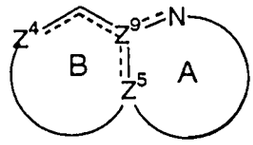
The term "inhibit" means that a compound of the present invention suppresses the action of integrase.

The term "pharmaceutically acceptable" means harmless with respect to the prevention and the treatment.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The general method for the production of a compound of the present invention is explained below.

A compound of the present invention is a novel nitrogen-containing heteroaryl compound having as the main construction a ring of the formula:

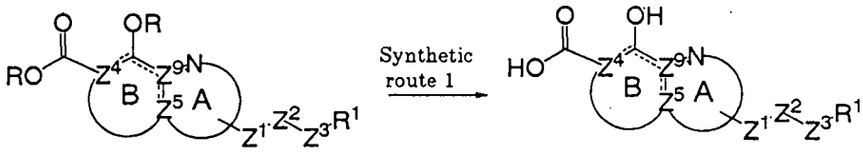


(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as above (1)). In the present invention, various kinds of nitrogen-containing heteroaryl compounds can be used.

For example, these nitrogen-containing heteroaryl compounds can be produced by using substituents in a compound having one ring (for example, B ring), followed by

constructing the other ring (for example, A ring). The following documents can be referred to as the general organic synthesis of various kinds of nitrogen-containing heteroaryl compounds: (1) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS. Furthermore, various kinds of functional groups can be introduced by using general reactions for aromatic compounds or specific reactions for each heteroaryl.

Below is described the representative methods for production of a compound of the present invention. A compound of the present invention can be produced by not only the following methods but also the other methods.



(A) (B)

Synthetic route 1

This synthetic route is to produce a compound of the formula (B) from a compound of the formula (A). Namely, it is deprotection of the carboxyl group and the phenolic hydroxyl group.

This synthetic route can be performed in a reaction solvent under heating in the presence of trialkylsilylhalide and alkalimetal iodide.

As trialkylsilylhalide, trimethylsilylchloride can be used.

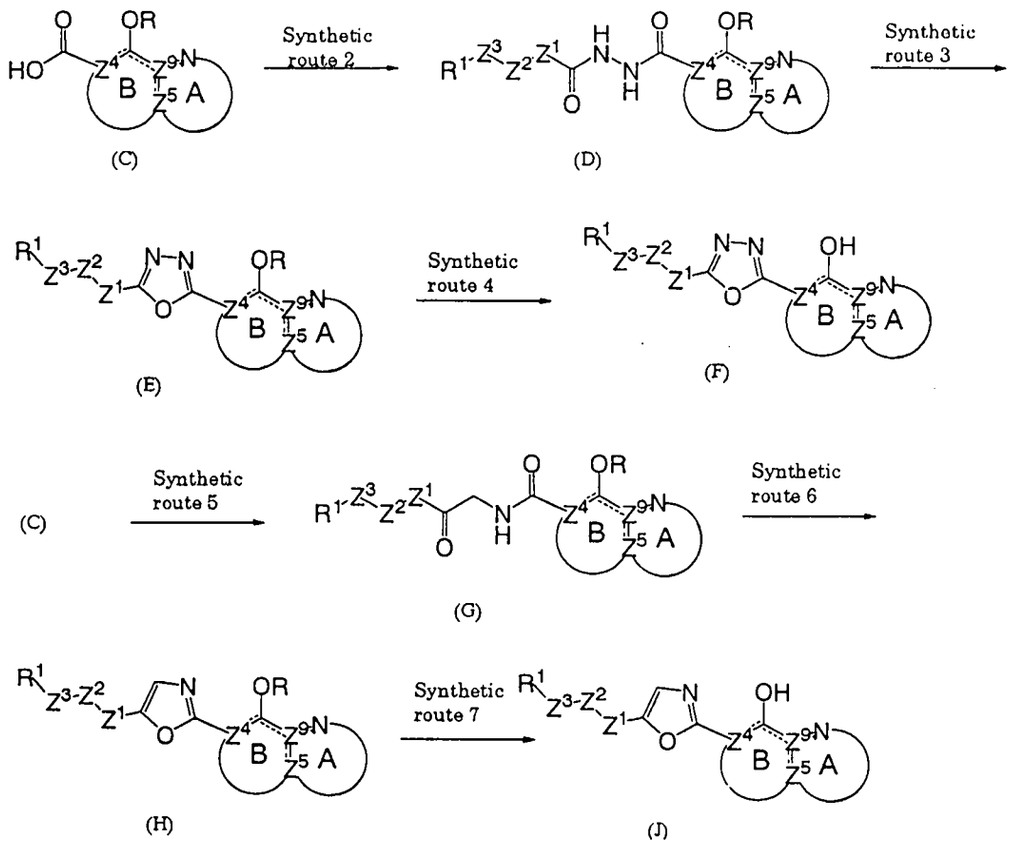
As alkalimetal iodide, for example, NaI or KI can be used.

The reaction temperature is room temperature to 100 °C. 70 to 90 °C is preferable.

As a reaction solvent, polar solvents are preferable. For example, acetonitrile can be used.

And this synthetic route can be performed, under heating, using hydrobromic acid/acetic acid. As hydrobromic acid/acetic acid, 47 % hydrobromic acid/acetic acid is preferable.

And this synthetic route can be performed by using BBr_3 at 0 °C to room temperature or by using pyridiniumchloride at 150 to 220 °C.



Synthetic route 2

This synthetic route is to produce a compound of the formula (D) from a compound of the formula (C). Namely, it is a transformation reaction from a carboxylic acid to diacylhydrazine.

This synthetic route can be performed by reacting carboxylic acid and monoacyl hydrazine in a suitable solvent in presence of a condensing agent.

As a condensing agent, dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride can be used. If necessary, another reagent such as 1-hydroxybenzotriazole or *N*-hydroxysuccinimide is added.

The reaction temperature is 0 to 100 °C. 20 to 30 °C is preferable.

As a reaction solvent, various aprotic solvents can be used. Tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide is preferable.

Synthetic route 3

This synthetic route is to produce a compound of the formula (E) from a compound of the formula (D). Namely, it is a formation reaction from diacylhydrazine to oxadiazole.

This synthetic route can be performed by heating diacylhydrazine with phosphorus oxychloride or thionylchloride.

The reaction temperature is 50 to 100 °C. 80 to 100 °C is preferable.

And this synthetic route can be performed by using dibromotriphenylphophorane in the presence of the base of triethylamine. The reaction temperature is 0 to 100 °C. 0 to 30 °C is preferable. As a reaction solvent, dichloromethane or tetrahydrofuran is preferable.

Synthetic route 4

This synthetic route is to produce a compound of the formula (F) from a compound of the formula (E). It is performed as well as synthetic route 1.

Synthetic route 5

This synthetic route is to produce a compound of the formula (G) from a compound of the formula (C). Namely, it is a process to synthesize amide by condensating a carboxylic acid and α-aminoketone.

This synthetic route can be performed by reacting a carboxylic acid and α-aminoketone in a suitable solvent in the presence of a condensing agent.

As a condensing agent, dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride can be used. If necessary, another reagent such as 1-hydroxybenzotriazole or *N*-hydroxysuccinimide is added.

The reaction temperature is 0 to 100 °C. 20 to 30 °C is preferable.

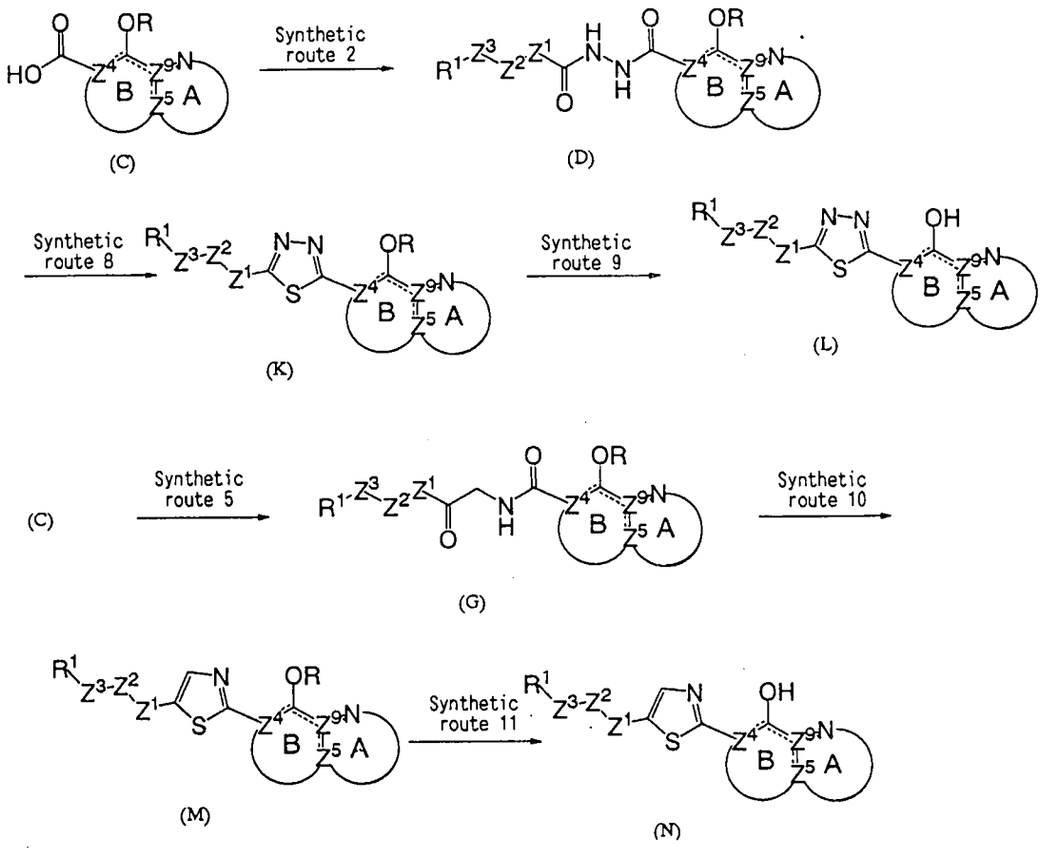
As a reaction solvent, various aprotic solvents can be used. Tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide is preferable.

Synthetic route 6

This synthetic route is to produce a compound of the formula (H) from a compound of the formula (G). It is performed as well as synthetic route 3.

Synthetic route 7

This synthetic route is to produce a compound of the formula (J) from a compound of the formula (H). It is performed as well as synthetic route 1.



Synthetic route 8

This synthetic route is to produce a compound of the formula (K) from a compound of the formula (D). Namely, it is a formation reaction from diacylhydrazine to thiadiazole.

This synthetic route can be performed by heating diacylhydrazine with phosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent.

The reaction temperature is 50 to 150 °C. 80 to 100 °C is preferable.

As a reaction solvent, toluene or tetrahydrofuran is preferable.

Synthetic route 9

This synthetic route is to produce a compound of the formula (L) from a compound of the formula (K). It is performed as well as synthetic route 1.

Synthetic route 10

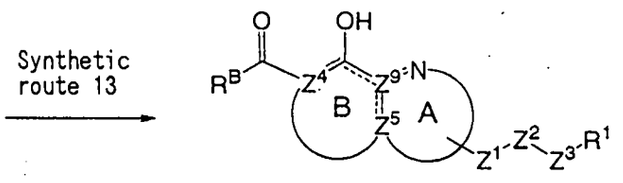
This synthetic route is to produce a compound of the formula (M) from a compound of the formula (G). It is performed as well as synthetic route 8.

Synthetic route 11

This synthetic route is to produce a compound of the formula (N) from a compound of the formula (M). It is performed as well as synthetic route 1.



(O) (P)



(Q)

Synthetic route 12

This synthetic route is to produce a compound of the formula (P) from a compound of the formula (O). Namely, it is a process to synthesize ketone from ester.

This synthetic route is performed by reacting ester and an organometallic reagent in a suitable solvent.

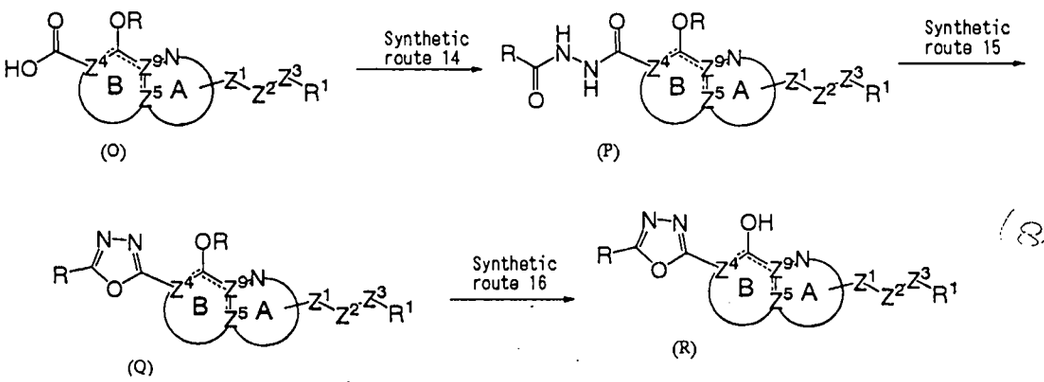
As an organometallic reagent, alkyllithium, aryllithium, heteroaryllithium or Grignard reagent can be used.

The reaction temperature is –70 °C to room temperature. -70 to 0 °C is preferable.

As a reaction solvent, ethereal solvents can be used. Tetrahydrofuran or diethylether is preferable.

Synthetic route 13

This synthetic route is to produce a compound of the formula (Q) from a compound of the formula (P). It is performed as well as synthetic route 1.



(84)

Synthetic route 14

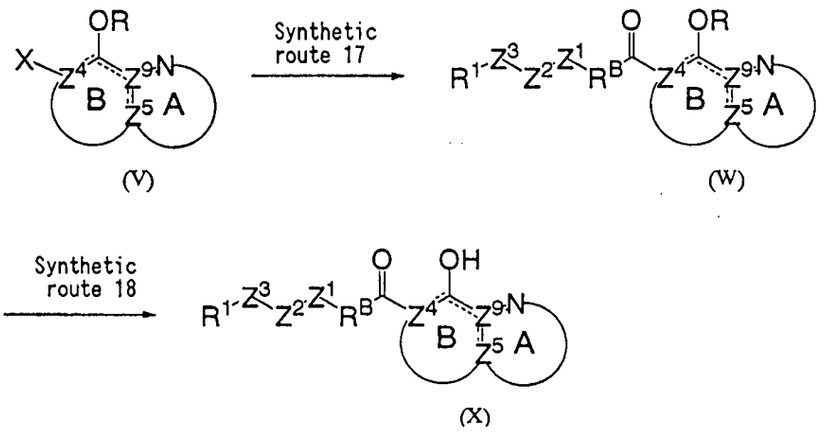
This synthetic route is to produce a compound of the formula (S) from a compound of the formula (R). It is performed as well as synthetic route 2.

Synthetic route 15

This synthetic route is to produce a compound of the formula (T) from a compound of the formula (S). It is performed as well as synthetic route 3.

Synthetic route 16

This synthetic route is to produce a compound of the formula (U) from a compound of the formula (T). It is performed as well as synthetic route 1.



Synthetic route 17

This synthetic route is to produce a compound of the formula (W) from a compound of the formula (V). Namely, it is a transformation reaction from a halogen compound (X=Cl, Br or I) to a ketone compound.

This synthetic route is performed by converting a halogen compound (X=Cl, Br or I) to an organometallic compound (X=Metal) with an organometallic reagent, followed

by reacting with a carboxylic acid chloride or an active ester in a suitable solvent.

As an organometallic reagent, alkyllithium or aryllithium can be used.

The reaction temperature is –70 °C to room temperature. -70 to 0 °C is preferable.

As a reaction solvent, ethereal solvents can be used. Tetrahydrofuran or diethylether is preferable.

Synthetic route 18

This synthetic route is to produce a compound of the formula (X) from a compound of the formula (W). It is performed as well as synthetic route 1.

Method for use of the compound of the present invention is explained below.

The compound of the present invention is useful as a pharmaceutical composition such as an antiviral agent. The compound of the present invention has an outstanding inhibitory activity against integrase of viruses. Therefore, the compound of the present invention is expected to prevent or treat various diseases caused by viruses producing integrase to grow in animal cells upon infection, and is useful as, for example, an integrase inhibitor against retroviruses (e.g., HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV or FIV), especially, an anti-HIV agent.

The compound of the present invention can be used in a combination therapy with an anti-HIV agent possessing other inhibitory mechanism such as a reverse transcriptase inhibitory agent and/or a protease inhibitory agent. Since any integrase inhibitor has not been on sale yet, it is useful to use the compound of the present invention in combination therapy with a reverse transcriptase inhibitory agent and/or a protease inhibitory agent.

And the compound of the present invention can be used not only as an anti-HIV mixture but also as a concomitant agent enhancing the activity of the other anti-HIV agent in a cocktail therapy.

The compound of the present invention can be used so as in the gene therapy using a retrovirus vector derived from HIV or MLV to suppress the spread of the retrovirus infection over non-target tissues. Especially, in the case that cells infected with such a vector in vitro are put back in a body, a previous administration of the compound of the present invention prevents an unnecessary infection.

The compounds of the present invention can be administered orally or parenterally. For oral administration, the compound of the present invention can be used in any form of usual formulations, for example, solid formulations such as tablets,

powders, granules, capsules; aqueous formulations; oleaginous suspensions; or solutions such as syrup or elixir. For parenteral administration, the compound of the present invention can be used as an aqueous or oleaginous suspension injection, or nose drops. In the preparation of such formulations, conventional excipients, binding agents, lubricants, aqueous solvents, oleaginous solvents, emulsifying agents, suspending agents, preservatives or stabilizers can be optionally used. And as an anti-HIV agent, oral agents are especially preferable.

The formulation according to the present invention may be manufactured by combining (for example, admixing) a curatively effective amount of a compound of the present invention with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The formulation of the present invention may be manufactured with well-known and easily available ingredients in accordance with a known method.

In the case of manufacturing a pharmaceutical composition according to the present invention, an active ingredient is admixed or diluted with a carrier, or they are contained in a carrier in the form of capsule, sachet, paper, or another container. In case a carrier functions as a diluent, the carrier is a solid, semi-solid, or liquid material, which functions as a medium. Accordingly, a formulation according to the present invention may be produced in the form of tablet, pill, powder medicine, intraoral medicine, elixir agent, suspending agent, emulsifier, dissolving agent, syrup agent, aerosol agent (solid in liquid medium), and ointment. Such a formulation may contain up to 10% of an active compound. It is preferred to formulate a compound of the present invention prior to administration.

Any suitable carrier well known to those skilled in the art may be used for the formulation. In such formulation, a carrier is in the form of solid, liquid or a mixture thereof. For instance, a compound of the present invention is dissolved in 4 % dextrose / 0.5 % sodium citrate aqueous solution so as to be 2 mg/ml concentration for intravenous injection. Solid formulation includes powder, tablet, and capsule. Solid carrier consists of one or more of material(s) for serving also as fragrant, lubricant, dissolving agent, suspension, binder, tablet disintegrator or capsule. A tablet for oral administration contains a suitable excipient such as calcium carbonate, sodium carbonate and lactose, calcium phosphate together with a disintegrator such as corn starch and alginic acid and/or a binder such as gelatin and acacia, and a lubricant such as magnesium stearate, stearic acid and talc.

In a powder medicine, a carrier is a finely pulverized solid, which is blended with finely pulverized active ingredients. In a tablet, active ingredients are admixed with a carrier having required binding power in a suitable ratio, and it is solidified in a desired

shape and size. Powder medicine and tablet contain as the active ingredient about 1 to about 99 % by weight of novel compounds of the present invention. Example of suitable solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth gum, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, low-melting wax, and cocoa butter.

An axenic liquid formulation contains suspending agent, emulsifier, syrup agent or elixir agent. Active ingredients may be dissolved or suspended into a pharmaceutically acceptable carrier such as sterile water, a sterile organic solvent or a mixture thereof. Active ingredients may be dissolved frequently into a suitable organic solvent such as propylene glycol aqueous solution. When finely pulverized active ingredients are dispersed into aqueous starch, sodium carboxylmethylcellulose solution or suitable oil, the other compositions can be prepared.

Although an appropriate dosage of the compound of the present invention varies depending on the administration route, age, body weight, conditions of the patient, and kind of disease, in the case of oral administration, the daily dosage for an adult can be between approximately 0.05-3000 mg, preferably approximately 0.1-1000 mg, if necessary, in divisions. In the case of parenteral administration, the daily dosage for an adult can be between approximately 0.01-1000 mg, preferably approximately 0.05-500 mg.

Example

Examples of the present invention are shown below. Reactions were usually carried out under nitrogen atmosphere, and reaction solvents dried over molecular sieves were used. Extracts were dried over sodium sulfate or magnesium sulfate.

(Reagent)

n-butyllithium=1.5mol/l hexan solution

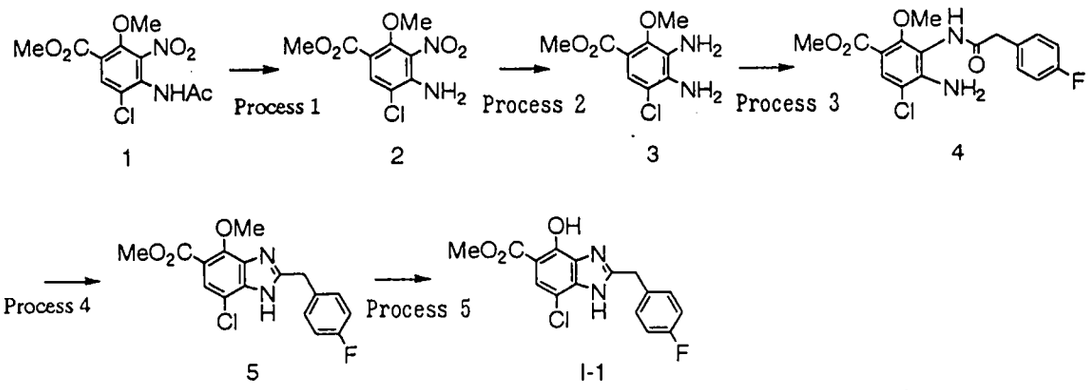
sodium hydride=60 % oil suspension

(Abbreviation)

Et=ethyl; MeOH=methanol; EtOH=ethanol; DMF=N,N-dimethylformamide; THF=tetrahydrofuran; DMSO=dimethylsulfoxide; HOBt=1-hydroxybenzotriazole; WSCD=1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

Example 1

Compound I-1



Process 1

To a methanol (200 ml) solution of 4-acetylamino-5-chloro-2-methoxy-3-nitrobenzoic acid 1 (20.6 g, 67.9 mmol) described in the literature (Chem. Pharm. Bull. 42, 560 – 569, (1994)) was added 5 N hydrochloric acid (60 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 14 hours. After the reaction solution was neutralized with 2 N sodium hydroxide solution under ice-cooling, water (100 ml) was added and stirred for 30 minutes. Precipitated crystals were collected and washed with water (100 ml) to give compound 2 (11.9 g) as wet yellow crystals.

Process 2

A suspension of compound 2 (11.9 g) obtained by the process 1, ammonium chloride (1.22 g, 22.8 mmol) and iron (10.2 g, 183 mmol) in ethanol (450 ml) – water (90 ml) was refluxed for 3 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the remained residue was washed with chloroform – methanol (1:1 v/v, 500 ml). After the filtrate was concentrated under reduced pressure, water (100 ml) was added to the residue and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine (100 ml) and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 3 (11.6 g) as a dark brown oil.

Process 3

A solution of 4-fluorophenylacetyl chloride (10.9 g, 63.4 mmol) in THF (100 ml) was added dropwise over 20 minutes to a solution of compound 3 (11.6 g) obtained by the process 2 and triethylamine (9.20 ml, 66.0 mmol) in THF (400 ml) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours under ice-cooling and further 1.5 hours at room temperature. After water (500 ml) was added dropwise to the reaction mixture under ice-cooling, precipitated crystals were collected and washed with water to give compound 4 (18.9 g) as wet colorless crystals.

Process 4

A solution of compound 4 (18.9 g) obtained by the process 3 in acetic acid (180 ml) was refluxed for 1.5 hours. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue, which was recrystallized from ethyl acetate – hexane to give compound 5 (12.4 g, 35.6 mmol, 52 % overall yield) as pale brown crystals.

M.p.: 151 – 153 °C.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.92 (3H, s), 4.23 (3H, brs), 4.29 (2H, s). 7.05 (2H, m), 7.74 (2H, m).

Process 5

Boron trichloride (2 M in toluene, 0.625 ml, 1.25 mmol) was added dropwise to a solution of compound 5 (174 mg, 0.500 mmol) in dichloromethane (5 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1.5 hours. The reaction was quenched with water (5 ml), and the whole was neutralized with 28 % ammonia. The mixture was extracted with chloroform, and the organic layer was dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue, which was recrystallized from ethanol – hexane to give compound I-1 (36.0 mg, 22 %) as colorless crystals.

M.p.: 257 – 260 °C Recrystallization solvent: ethanol – hexane

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3$

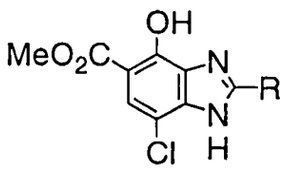
Calcd. (%): C, 57.41; H, 3.61; N, 8.37; Cl, 10.59; F, 5.57.

Found. (%): C, 57.20; H, 3.50; N, 8.31; Cl, 10.50; F, 5.57.

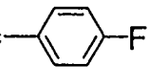
NMR (DMSO-d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (1H, s).

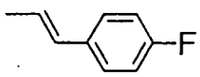
IR (KBr): 3431, 1672 cm^{-1}.

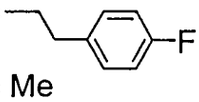
Compounds I-2 – I-5 were synthesized in a same manner similar to Example 1.



I-2 ~ I-5

I-2 : R = 

I-3 : R = 

I-4 : R = 

I-5 : R = Me

Compound I-2

M.p.: 250 – 251 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.5}(ethanol)_{0.6}$

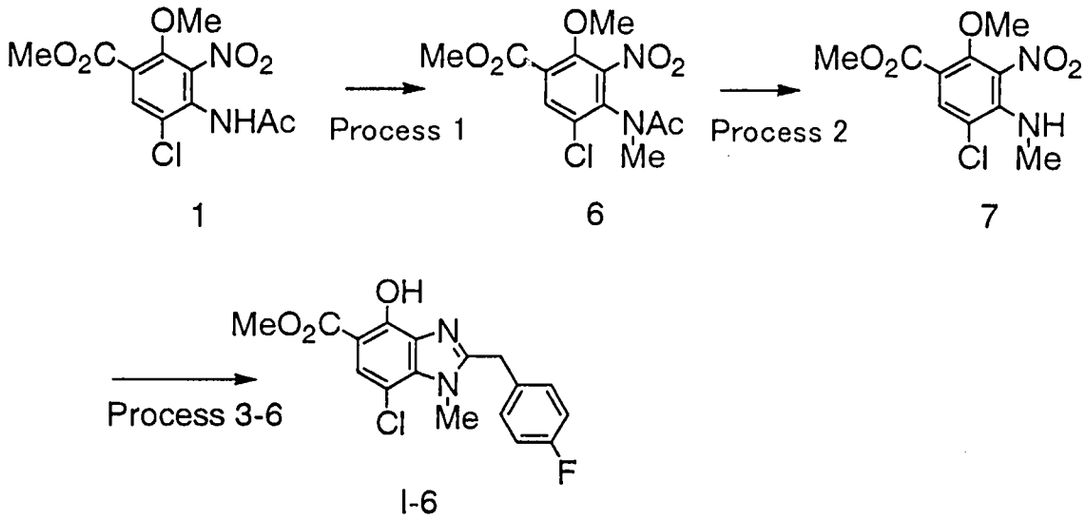
Calcd. (%): C, 54.45; H, 4.12; N, 7.84; Cl, 9.92; F, 5.32.
Found. (%): C, 54.45; H, 3.94; N, 7.92; Cl, 9.83; F, 5.21.
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.94 (3H, s), 7.42 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.36 (2H, m), 11.18 (1H, brs), 13.86 (1H, brs).
IR (KBr): 3408, 1672 cm^{-1}.

Compound I-3
M.p.: 203 – 206 °C Recrystallization solvent: ethanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}(ethanol)_{0.4}$
Calcd. (%): C, 57.69; H, 4.08; N, 7.56; Cl, 9.57; F, 5.13.
Found. (%): C, 57.72; H, 3.80; N, 7.66; Cl, 9.40; F, 4.98.
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.93 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.29 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 16.5 Hz).
IR (KBr): 3323, 1672 cm^{-1}.

Compound I-4
M.p.: 192 – 194 °C Recrystallization solvent: ethanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3(HCl)_{1.0}$
Calcd. (%): C, 53.00; H, 3.92; N, 7.27; Cl, 18.41; F, 4.93.
Found. (%): C, 52.96; H, 3.83; N, 7.33; Cl, 17.76; F, 4.68.
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.10 – 3.28 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.12 (2H, m), 7.30 (2H, m), 11.14 (1H, brs).
IR (KBr): 3421, 1685 cm^{-1}.

Compound I-5
M.p.: 259 – 261 °C (dec.) Recrystallization solvent: methanol
Elemental analysis for $C_{10}H_9ClN_2O_3(H_2O)_{0.1}$
Calcd. (%): C, 49.54; H, 3.82; N, 11.55; Cl, 14.62.
Found. (%): C, 49.67; H, 3.74; N, 11.56; Cl, 14.32.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.52 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.53 (1H, s), 11.02 (1H, brs), 13.24 (1H, brs).
IR (KBr): 3419, 1672 cm^{-1}.

Example 2
Compound I-6



Process 1

Sodium hydride (60 %, 0.42 g, 10.5 mmol) was added over 5 minutes to a solution of compound 1 (3.03 g, 10.0 mmol) in DMF (40 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Methyl iodide (0.685 ml, 11.0 mmol) was added to the reaction mixture under ice-cooling and the whole was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was acidified to pH 3 with 10 % hydrochloric acid under ice-cooling. The whole was added water (50 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (50 ml) and brine (50 ml), and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude compound 6 as a dark brown oil.

Process 2

Sodium methoxide (28 % methanol solution, 3 ml) was added to a solution of the crude compound 6 obtained by the process 1 in methanol (3 ml), and the mixture was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was poured into 1 N hydrochloric acid (20 ml) under ice-cooling, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from ethyl acetate – hexane. Compound 7 (1.02 g, 3.71 mmol, 37 %) was obtained as yellow crystals.

Process 3 – 6

Compound I-6 was synthesized in a same manner similar to the processes 2 – 5 of Example 1.

M.p.: 198 – 201 °C Recrystallization solvent: ethanol – diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

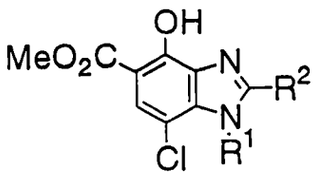
Calcd. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

Found. (%): C, 58.29; H, 4.03; N, 7.98; Cl, 10.02; F, 5.21.

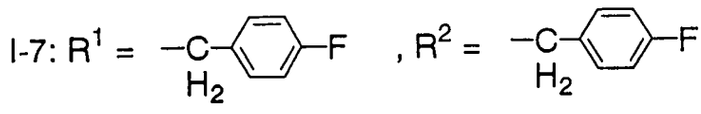
NMR (DMSO-d_6) δ : 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.32 (2H, m), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr): 3419, 1670 cm^{-1}.

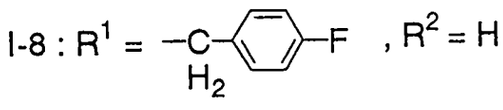
Compounds I-7 – I-9 were synthesized in a same manner similar to the processes 2 – 5 of Example 2.



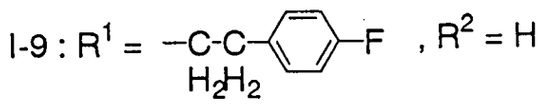
I-7 ~ I-9



I-7: R^1 = , R^2 =



I-8 : R^1 = , R^2 = H



I-9 : R^1 = , R^2 = H

Compound I-7

M.p.: 192 – 195 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate – hexane

Elemental analysis for $C_{23}H_{17}ClF_2N_2O_3$

Calcd. (%): C, 62.38; H, 3.87; N, 6.33; Cl, 8.01; F, 8.58.

Found. (%): C, 62.32; H, 4.05; N, 6.23; Cl, 7.80; F, 8.35.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.55 (1H, s), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1691 cm^{-1}.

Compound I-8

M.p.: 156 – 159 °C Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59.

Found. (%): C, 56.75; H, 3.83; N, 8.27; Cl, 10.11; F, 5.35.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.90 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.17 (4H, d, J= 7.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.20 (1H, brs).

IR (KBr): 3410, 1674 cm^{-1}.

Compound I-9

M.p.: 205 – 207 °C Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

Calcd. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

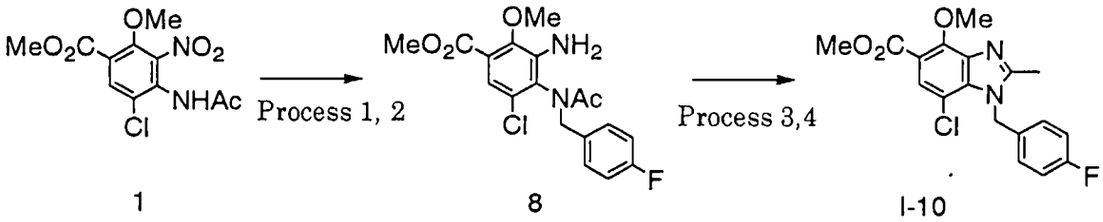
Found. (%): C, 58.42; H, 4.15; N, 8.05; Cl, 9.76; F, 5.21.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.12 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.70 (2H, t, J= 7.4 Hz), 7.10 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s), 11.18 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1674 cm^{-1}.

Example 3

Compound I-10



1 8 I-10

Process 1 – 4

Compound I-10 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 2 and the processes 2, 4, 5 of Example 1.

M.p.: 168 – 170 °C Recrystallization solvent: methanol – isopropanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

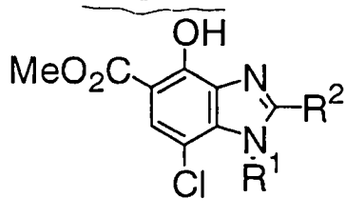
Calcd. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

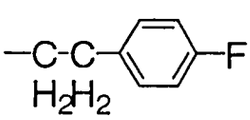
Found. (%): C, 58.47; H, 3.97; N, 8.08; Cl, 9.90; F, 5.19.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.54 (1H, s), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr): 3417, 1699 cm^{-1}.

Compound I-11 was synthesized in a same manner similar to Example 3.



I-11 : R^1 =  , R^2 = Me

I-11

Compound I-11

M.p.: 185 – 187 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate – hexane

Elemental analysis for $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3$

Calcd. (%): C, 59.59; H, 4.45; N, 7.72; Cl, 9.77; F, 5.24.

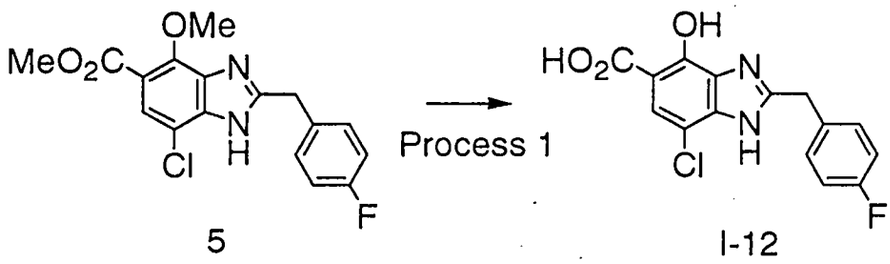
Found. (%): C, 59.59; H, 4.40; N, 7.70; Cl, 9.43; F, 5.06.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.98 (3H, s), 4.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.98 (4H, d, J = 6.9 Hz), 7.69 (1H, s), 11.26 (1H, brs).

IR (KBr): 3419, 1674 cm^{-1}.

Example 4

Compound I-12



5 I-12

Process 1

Chlorotrimethylsilane (0.295 ml, 2.32 mmol) was added to a suspension of compound 5 (101 mg, 0.289 mmol) and sodium iodide (351 mg, 2.34 mmol) in acetonitrile (1.5 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 48 hours. Water (5 ml) was added to the reaction mixture at room temperature, and the whole was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with water (5 ml), 10 % sodium thiosulfate solution (10 ml) and brine (10 ml), and dried over sodium sulfate. A residue obtained by evaporation under reduced pressure was dissolved in 1 N sodium hydroxide solution, the mixture was neutralized with 1 N hydrochloric acid and added water (100 ml). Precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give compound I-12 (74.9 mg, 0.234 mmol, 81 %) as a pale brown powder.

Elemental analysis for $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.4}$

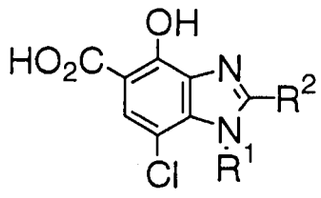
Calcd. (%): C, 54.94; H, 3.32; N, 8.54; Cl, 10.81; F, 5.79.

Found. (%): C, 54.69; H, 3.32; N, 8.94; Cl, 11.15; F, 5.57.

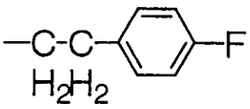
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.20 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, s).

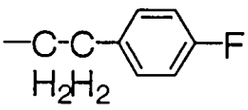
IR (KBr): 3427, 1630 cm^{-1}.

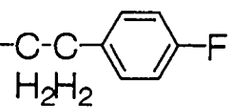
Compounds I-13 – I-16 were synthesized in a same manner similar to Example 4.



I-13 ~ I-16

I-13: $R^1 = H$, R^2 = 

I-14 : R^1 =  , $R^2 = H$

I-15 : R_1 =  , $R^2 = Me$

I-16 : $R^1 = H$, $R^2 = Me$

Compound I-13

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59.

Found. (%): C, 56.42; H, 3.68; N, 8.33; Cl, 10.63; F, 5.41.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.13 (4H, s), 7.11 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.55 (1H, s).

IR (KBr): 3423, 1631 cm^{-1}.

Compound I-14

M.p.: 237 – 239 °C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 56.80; H, 3.69; N, 8.28; Cl, 10.48; F, 5.62.

Found. (%): C, 56.74; H, 3.62; N, 8.33; Cl, 10.11; F, 5.40.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.12 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.70 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.10 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr): 3421, 1697 cm^{-1}.

Compound I-15

M.p.: 244 – 245 °C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3(H_2O)_{1.4}$

Calcd. (%): C, 54.60; H, 4.53; N, 7.49; Cl, 9.48; F, 5.08.

Found. (%): C, 54.66; H, 4.14; N, 7.54; Cl, 9.23; F, 4.96.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.55 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.07 – 7.20 (4H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3421, 1660 cm^{-1}.

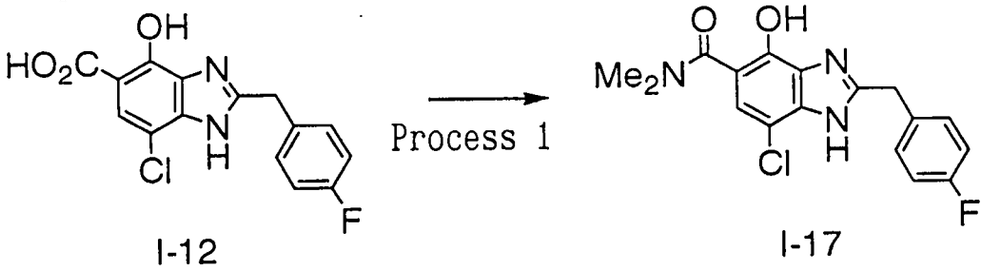
Compound I-16

M.p.: 267 ~ 270 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_9H_7ClN_2O_3(NH_3)(H_2O)_{0.15}$
Calcd. (%): C, 43.88; H, 4.21; N, 17.06; Cl, 14.39.
Found. (%): C, 44.15; H, 4.05; N, 16.70; Cl, 14.12.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.44 (3H, s), 7.40 (1H, s).
IR (KBr): 1645 cm^{-1}.

Example 5

Compound I-17



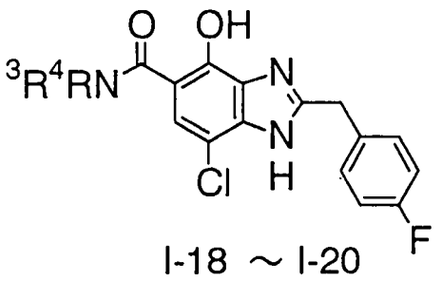
I-12 I-17

Process 1

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (49.4 mg, 0.258 mmol) was added to a suspension of compound I-12 (67.2 mg, 0.210 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (35.4 mg, 0.262 mmol), *N*-methylmorpholine (0.070 ml, 0.64 mmol) and dimethylamine hydrochloride (53.6 mg, 0.657 mmol) in DMF (2 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 hours. Water (5 ml) was added to the reaction mixture under ice-cooling and the whole was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethanol – diisopropyl ether to give compound I-17 (19.4 mg, 0.0558 mmol, 27 %) as colorless crystals.

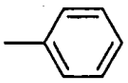
M.p.: 253 – 257 °C Recrystallization solvent: ethanol – diisopropyl ether
Elemental analysis for $C_{17}H_{15}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$
Calcd. (%): C, 58.41; H, 4.38; N, 12.02; Cl, 10.14; F, 5.43.
Found. (%): C, 58.25; H, 4.28; N, 11.98; Cl, 10.08; F, 5.18.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m).
IR (KBr): 3425, 1603 cm^{-1}.

Compounds I-18 – I-20 were synthesized in a same manner similar to the Example 5.



I-18 ~ I-20

I-18: R^3 = Me, R^4 = H

I-19 : R^3 =  , R^4 = H

I-20 : R^3R^4N = 

Compound I-18

M.p.: 287 – 291 °C (dec.) Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for $C_{16}H_{13}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$

Calcd. (%): C, 57.27; H, 3.97; N, 12.52; Cl, 10.57; F, 5.66.

Found. (%): C, 57.19; H, 3.89; N, 12.35; Cl, 10.28; F, 5.38.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.82 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.72 (1H, s).

IR (KBr): 3386, 1604 cm^{-1}.

Compound I-19

M.p.: 184 – 186 °C Recrystallization solvent: methanol – diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{21}H_{15}ClFN_3O_2(HCl)_{1.0}(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 57.63; H, 3.82; N, 9.60; Cl, 16.20; F, 4.34.

Found. (%): C, 57.60; H, 3.81; N, 9.89; Cl, 15.95; F, 4.29.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.32 (2H, s), 7.14 – 7.24 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.3972 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, s), 10.53 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1601 cm^{-1}.

Compound I-20

M.p.: 268 – 272 °C (dec.) Recrystallization solvent: methanol – THF – diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$

Calcd. (%): C, 61.05; H, 4.58; N, 11.24; Cl, 9.48; F, 5.08.

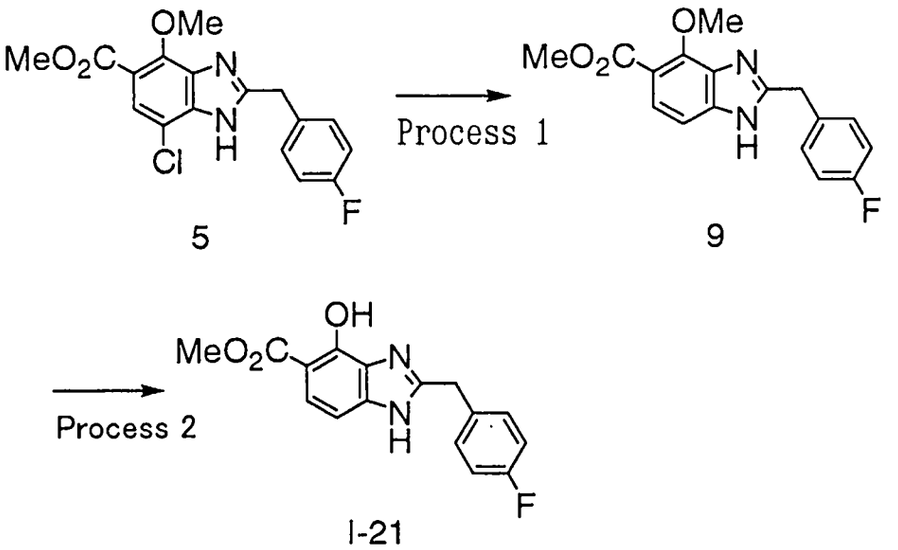
Found. (%): C, 60.82; H, 4.49; N, 11.23; Cl, 9.36; F, 4.84.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.80 – 1.87 (4H ,m), 3.25 – 3.56 (4H, m), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 – 7.22 (3H, m), 7.38 (2H, m), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr): 3425, 1591 cm^{-1}.

Example 6

Compound I-21



Process 1

A suspension of compound 5 (2.50 g, 7.17 mmol), 10 % palladium carbon (499 mg) and triethylamine (10 ml) in methanol was stirred under 4 atm of hydrogen atmosphere for 15 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered, evaporated under reduced pressure, and subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (1:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from ethyl acetate – hexane – diisopropyl ether to give compound 9 (2.18 g, 6.93 mmol, 97 %) as colorless crystals.

Process 2

Compound I-21 was synthesized in a same manner similar to the process 5 of Example 1.

M.p.: 199 – 201 °C Recrystallization solvent: ethanol – diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{1.0}$

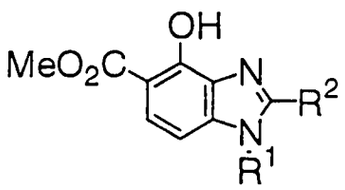
Calcd. (%): C, 57.07; H, 4.19; N, 8.32; Cl, 10.53; F, 5.64.

Found. (%): C, 56.90; H, 4.21; N, 8.45; Cl, 10.29; F, 5.68.

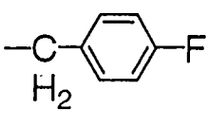
NMR (DMSO-d_6) δ : 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.51 (2H, m), 7.81 (1H, d, J= 8.7 Hz), 11.29 (1H, brs).

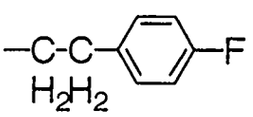
IR (KBr): 3417, 1678 cm^{-1}.

Compounds I-22 and I-23 were synthesized in a same manner similar to Example 6.



I-22 ~ I-23

I-22 : R^1 =  , R^2 = Me

I-23 : R^1 = H, R^2 = 

Compound I-22

M.p.: 202 – 204 °C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}FN_2O_3(HCl)_{0.1}$

Calcd. (%): C, 64.22; H, 4.79; N, 8.81; Cl, 1.11; F, 5.98.

Found. (%): C, 64.53; H, 4.72; N, 8.80; Cl, 1.09; F, 5.75.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (4H, d, J = 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.27 (1H, brs).

IR (KBr): 3417, 1666 cm^{-1}.

Compound I-23

M.p.: 222 – 225 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}FN_2O_3(HCl)_{1.0}$

Calcd. (%): C, 58.21; H, 4.60; N, 7.99; Cl, 10.11; F, 5.42.

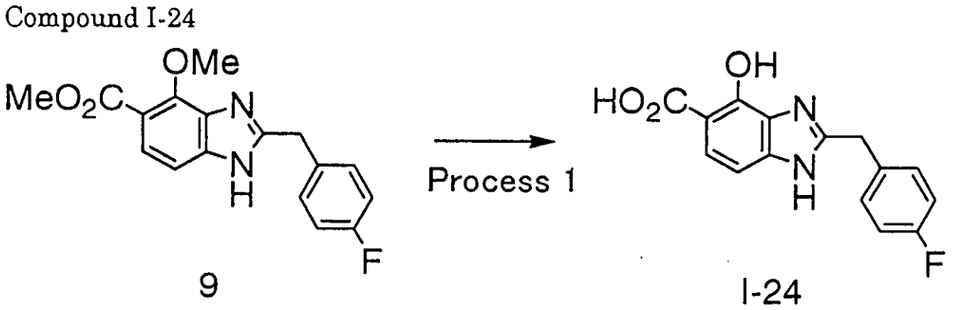
Found. (%): C, 58.03; H, 4.49; N, 8.02; Cl, 9.83; F, 5.20.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.21 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.95 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.28 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1684 cm^{-1}.

Example 7

Compound I-24



9 I-24

Process 1

Compound I-24 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

Elemental analysis for $C_{15}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$

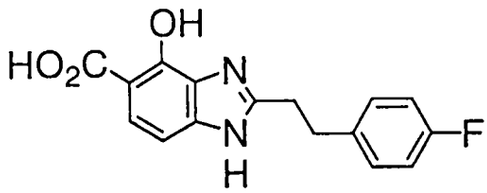
Calcd. (%): C, 61.02; H, 4.10; N, 9.49; F, 6.43.

Found. (%): C, 61.26; H, 3.83; N, 9.56; F, 6.05.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.21 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz).

IR (KBr): 3431, 1631 cm^{-1}.

Compound I-25 was synthesized in a same manner similar to Example 7.



I-25

Compound I-25

M.p.: 152 – 155 °C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{0.2}(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 61.76; H, 4.41; N, 9.00; Cl, 2.28; F, 6.11.

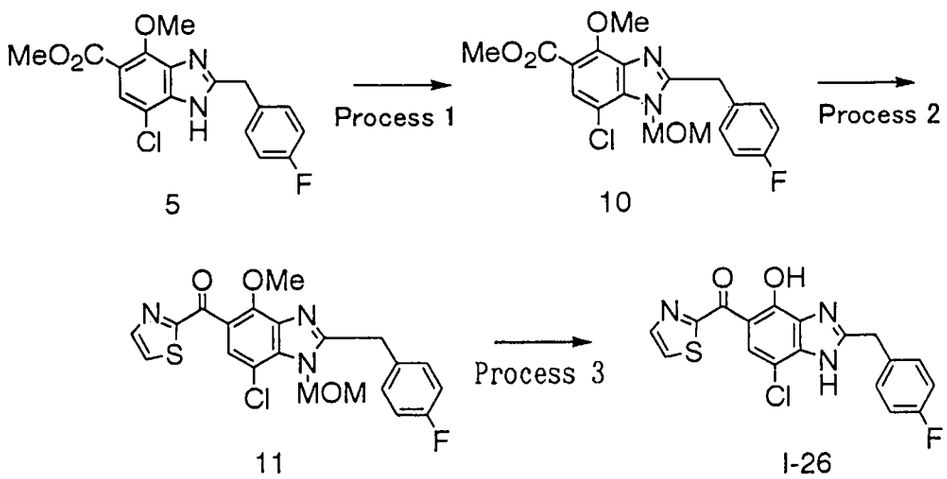
Found. (%): C, 61.64; H, 4.38; N, 9.04; Cl, 1.89; F, 5.85.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.07 – 3.23 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr): 3421, 1631 cm^{-1}.

Example 8

Compound I-26



5 10 11 I-26

Process 1

A solution of compound 5 (900 mg, 2.58 mmol) in DMF – THF (1:2 v/v, 3 ml) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (60 %, 130 mg, 3.36 mmol) in THF under ice-cooling, and the mixture was stirred for 45 minutes. Water (10 ml) was added to the reaction mixture under ice-cooling, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (20 ml) and brine (20 ml), and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was triturated with diisopropyl ether – hexane to give compound 10 as a mixture of regioisomers (894 mg, 2.28 mmol, 88 %) as colorless crystals.

Process 2

2-Bromothiazole (0.0413 ml, 0.458 mmol) was added dropwise to a solution of *n*-butyllithium (1.50 M in hexane, 0.305 ml, 0.458 mmol) in diethyl ether at –78 °C, and the mixture was stirred for 20 minutes. A solution of compound 10 (151 mg, 0.383 mmol) in THF – diethyl ether (4:1 v/v, 2.5 ml) was added to the reaction mixture, and the whole was stirred for 30minutes. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution (2 ml) and water under ice-cooling, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (5 ml) and brine (5 ml), and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude compound 11 as a dark brown oil.

Process 3

47 % hydrobromic acid (4 ml) was added to a solution of crude 11 in acetic acid (1.5 ml), and the mixture was refluxed for 1.5 hours. After the reaction mixture was neutralized with 5 N sodium hydroxide solution under ice-cooling, water was added to the mixture. Precipitated crystals were collected, washed with water and recrystallized from methanol to give compound I-26 (46.3 mg, 1.19 mmol, 31 %) as yellow crystals.

M.p.: 137 – 139 °C Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{11}ClFN_3O_2S(H_2O)_{1.3}$

Calcd. (%): C, 52.57; H, 3.33; N, 10.22; Cl, 8.62; F, 4.62; S, 7.80.

Found. (%): C, 52.47; H, 3.01; N, 9.96; Cl, 8.72; F, 4.60; S, 7.84.

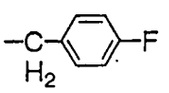
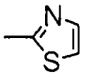
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.23 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.33 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.35 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.92 (1H, s), 13.33 (1H, brs).

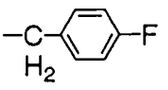
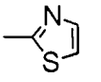
IR (KBr): 3429, 1631 cm^{-1}.

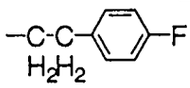
Compounds I-27 – I-31 were synthesized in a same manner similar to Example 8.

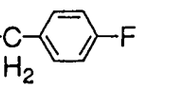
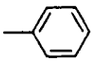


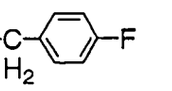
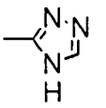
I-27 ~ I-31

I-27: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = H

I-28: R^1 = Me , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = Cl

I-29: R^1 =  , R^2 = Me , R^5 =  , R^7 = Cl

I-30: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = H

I-31: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = Cl

Compound I-27

M.p.: 239 – 240 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{12}FN_3O_2S(H_2O)_{0.1}$

Calcd. (%): C, 60.87; H, 3.46; N, 11.83; F, 5.35; S, 9.03.

Found. (%): C, 60.76; H, 3.36; N, 11.77; F, 5.10; S, 9.00.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.20 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.39 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.9 Hz), 13.06 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1637 cm^{-1}.

Compound I-28

M.p.: 258 – 261 °C Recrystallization solvent: methanol – THF – acetonitrile

Elemental analysis for $C_{19}H_{13}ClFN_3O_2S$

Calcd. (%): C, 56.79; H, 3.26; N, 10.46; Cl, 8.82; F, 4.73; S, 7.98.

Found. (%): C, 56.62; H, 3.18; N, 10.37; Cl, 8.77; F, 4.60; S, 7.83.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.98 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.34 (2H, m), 8.29 – 8.36 (2H, m), 8.86 (1H, s), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr): 3433, 1639 cm^{-1}.

Compound I-29

M.p.: 208 – 211 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate – hexane

Elemental analysis for $C_{20}H_{16}ClFN_3O_2S$

Calcd. (%): C, 57.76; H, 3.64; N, 10.10; Cl, 8.52; F, 4.57; S, 7.71.

Found. (%): C, 57.61; H, 3.48; N, 10.01; Cl, 8.22; F, 4.39; S, 7.51.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.32 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.62 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.08 – 7.23 (4H, m), 8.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.83 (1H, s), 12.78 (1H,

brs).

IR (KBr): 3433, 1643 cm^{-1}.

Compound I-30

M.p.: 189 – 192 °C Recrystallization solvent: methanol – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{21}H_{15}FN_2O_2(HBr)_{1.0}$

Calcd. (%): C, 59.03; H, 3.77; N, 6.56; Br, 18.70; F, 4.45.

Found. (%): C, 58.85; H, 3.65; N, 6.68; Br, 19.09; F, 4.38.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.44 (2H, s), 7.20 – 7.29 (3H, m), 7.43 – 7.51 (3H, m), 7.54 – 7.62 (2H, m), 7.65 – 7.75 (3H, m), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1658 cm^{-1}.

Compound I-31

M.p.: 287 – 289 °C (dec.) Recrystallization solvent: methanol – THF

Elemental analysis for $C_{17}H_{11}ClFN_5O_2(HBr)_{0.15}(H_2O)_{0.5}$

Calcd. (%): C, 51.97; H, 3.12; N, 17.82; Br, 3.05; Cl, 9.02; F, 4.84.

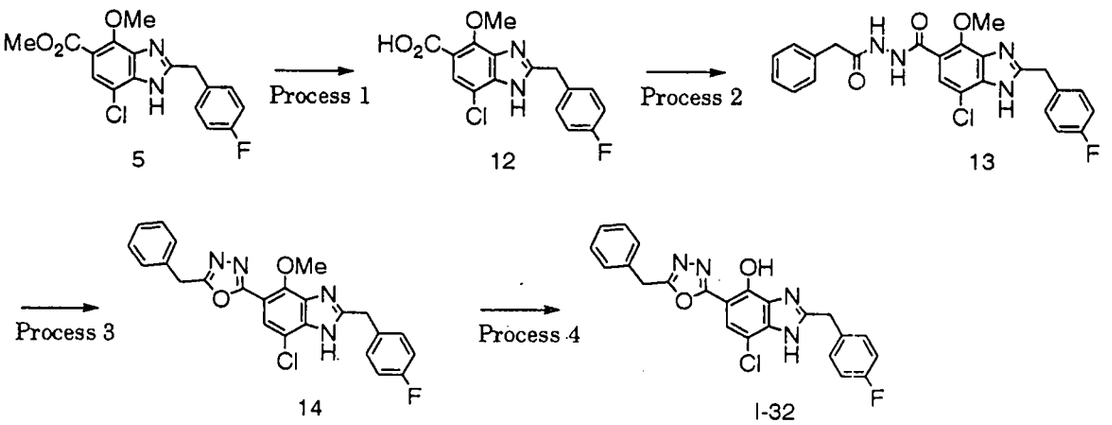
Found. (%): C, 52.07; H, 3.24; N, 17.56; Br, 2.94; Cl, 8.78; F, 4.69.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.24 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, brs), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1649 cm^{-1}.

Example 9

Compound I-32



Process 1

1 N sodium hydroxide solution was added to a solution of compound 5 (1.36 g,

3.90 mmol) in ethanol at room temperature, and the mixture was refluxed for 3.5 hours. The reaction mixture was acidified to pH 5 with 2 N hydrochloric acid under ice-cooling, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethyl acetate – methanol – hexane to give compound 12 (1.06 g, 3.17 mmol, 81 %) as colorless crystals.

M.p.: 201 – 205 °C.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.93 (3H, brs), 4.22 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.53 (1H, s).

Process 2

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (291 mg, 1.52 mmol) was added to a suspension of compound 12 (337 mg, 1.01 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (207 mg, 1.53 mmol) and phenylacetic hydrazide (234 mg, 1.53 mmol) in THF (3 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 5.5 hours. After the reaction was quenched with water (15 ml) under ice-cooling, precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give crude compound 13 (470 mg) as colorless crystals.

Process 3

A mixture of crude product 13 (401 mg) and phosphorus oxychloride (4 ml) was refluxed for 2 hours. Removal of an excess of phosphorus oxychloride under reduced pressure gave the residue, which was added ice-water and neutralized with 28 % ammonia. Precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give crude compound 14 (251 mg) as colorless crystals.

Process 4

Compound I-32 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 169 – 172 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate – diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{23}H_{16}ClFN_4O_2(H_2O)_{0.3}$

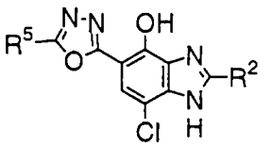
Calcd. (%): C, 62.75; H, 3.80; N, 12.73; Cl, 8.05; F, 4.32.

Found. (%): C, 62.72; H, 3.69; N, 12.79; Cl, 7.62; F, 4.16.

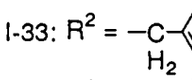
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.26 – 7.55 (8H, m).

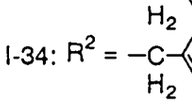
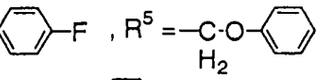
IR (KBr): 3411 cm^{-1}.

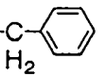
Compounds I-33 – I-50 were synthesized in a same manner similar to Example 9.



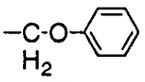
I-33 ~ I-50

I-33: R^2 =  , R^5 = Me

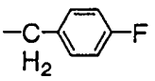
I-34: R^2 =  , R^5 = 

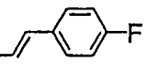
I-35: R^2 = Me, R^5 = 

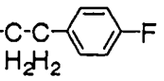
I-36: R^2 = Me, R^5 = Me

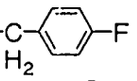
I-37: R^2 = Me, R^5 = 

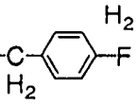
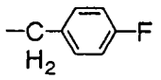
I-38: R^2 = Me, R^5 = 

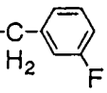
I-39: R^2 = Me, R^5 = 

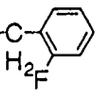
I-40: R^2 = Me, R^5 = 

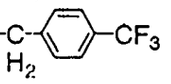
I-41: R^2 = Me, R^5 = 

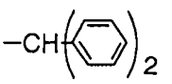
I-42: R^2 = H , R^5 = 

I-43: R^2 =  , R^5 = 

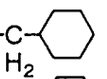
I-44: R^2 = Me, R^5 = 

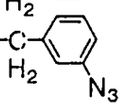
I-45: R^2 = Me, R^5 = 

I-46: R^2 = Me, R^5 = 

I-47: R^2 = Me, R^5 = 

I-48: R^2 = Me, R^5 = 

I-49: R^2 = Me, R^5 = 

I-50: R^2 = Me, R^5 = 

Compound I-33

M.p.: 206 – 208 °C Recrystallization solvent: isopropanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(isopropanol)_{0.1}(H2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16.

Found. (%): C, 56.48; H, 3.46; N, 15.13; Cl, 9.28; F, 4.92.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.66 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.60 (1H, s).

IR (KBr): 3429 cm^{-1}.

Compound I-34

M.p.: 180 – 182 °C Recrystallization solvent: isopropanol

Elemental analysis for $C_{23}H_{16}ClFN_4O_3(HCl)_{0.1}(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 60.07; H, 3.66; N, 12.18; Cl, 8.48; F, 4.13.

Found. (%): C, 60.10; H, 3.36; N, 12.35; Cl, 8.54; F, 3.98.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.35 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.99 – 7.11 (3H, m), 7.23 – 7.39 (6H, m), 7.65

(1H, s).
IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Compound I-35
M.p.: 255 – 257 °C Recrystallization solvent: ethanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}ClN_4O_2(ethanol)_{0.2}$
Calcd. (%): C, 59.71; H, 4.09; N, 16.01; Cl, 10.13.
Found. (%): C, 59.44; H, 3.96; N, 16.18; Cl, 9.98.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.27 – 7.50 (6H, m), 10.55 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).
IR (KBr): 3410 cm^{-1}.

Compound I-36
M.p.: 262 – 265 °C Recrystallization solvent: methanol
Elemental analysis for $C_{11}H_9ClN_4O_2$
Calcd. (%): C, 49.92; H, 3.43; N, 21.17; Cl, 13.40.
Found. (%): C, 49.68; H, 3.38; N, 21.00; Cl, 13.32.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.50 (1H, s), 10.50 (1H, brs), 12.94 (1H, brs).
IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Compound I-37
M.p.: 266 – 268 °C Recrystallization solvent: ethanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}ClN_4O_3(H_2O)_{0.6}$
Calcd. (%): C, 55.55; H, 3.89; N, 15.24; Cl, 9.64.
Found. (%): C, 55.63; H, 3.77; N, 15.08; Cl, 9.60.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.55 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.03 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 10.48 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).
IR (KBr): 3384 cm^{-1}.

Compound I-38
M.p.: > 300 °C Recrystallization solvent: chloroform – methanol
Elemental analysis for $C_{16}H_{11}ClN_4O_2(H_2O)_{0.4}$
Calcd. (%): C, 57.55; H, 3.56; N, 16.78; Cl, 10.62.
Found. (%): C, 57.30; H, 3.76; N, 16.67; Cl, 10.86.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.56 (3H, s), 7.60 – 7.71 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.13 – 8.24 (2H, m),

10.59 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).
IR (KBr): 3415 cm^{-1}.

Compound I-39
M.p.: 247 – 249 °C Recrystallization solvent: isopropanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2$
Calcd. (%): C, 56.91; H, 3.37; N, 15.62; Cl, 9.88; F, 5.30.
Found. (%): C, 56.76; H, 3.42; N, 15.58; Cl, 10.16; F, 5.08.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 – 7.53 (3H, m), 10.61 (1H, brs), 12.95 (1H, brs).
IR (KBr): 3338 cm^{-1}.

Compound I-40
M.p.: > 300 °C Recrystallization solvent: chloroform – methanol
Elemental analysis for $C_{18}H_{12}ClFN_4O_2(CHCl_3)_{0.3}(H_2O)_{0.5}$
Calcd. (%): C, 52.89; H, 3.23; N, 13.48; Cl, 16.21; F, 4.57.
Found. (%): C, 52.56; H, 3.13; N, 13.41; Cl, 16.54; F, 4.37.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.55 (3H, s), 7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, J= 16.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.70 – 7.98 (3H, m), 10.60 (1H, brs), 13.01 (1H, brs).
IR (KBr): 3367 cm^{-1}.

Compound I-41
M.p.: 175 – 177 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
Elemental analysis for $C_{18}H_{14}ClFN_4O_2$
Calcd. (%): C, 57.99; H, 3.79; N, 15.03; Cl, 9.51; F, 5.10.
Found. (%): C, 57.88; H, 3.76; N, 14.99; Cl, 9.12; F, 5.07.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 3.12 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.27 (2H, t, J= 7.4 Hz), 7.12 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.50 (1H, s), 10.55 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).
IR (KBr): 3423 cm^{-1}.

Compound I-42
M.p.: 250 – 253 °C Recrystallization solvent: chloroform – methanol
Elemental analysis for $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(S)_{0.75}(H_2O)_{0.5}$
Calcd. (%): C, 50.87; H, 2.93; N, 14.83; Cl, 9.38; F, 5.03; S, 6.37.
Found. (%): C, 50.90; H, 2.63; N, 14.83; Cl, 9.47; F, 4.82; S, 6.32.
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.39 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.39 (1H, s),

10.52 (1H, brs), 13.29 (1H, brs).
IR (KBr): 3431 cm^{-1}.

Compound I-43
M.p.: 103 – 105 °C Recrystallization solvent: methanol
Elemental analysis for $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(methanol)_{0.5}(H_2O)_{0.5}$
Calcd. (%): C, 59.07; H, 3.80; N, 11.72; Cl, 7.42; F, 7.95.
Found. (%): C, 59.09; H, 3.72; N, 11.90; Cl, 7.29; F, 7.82.
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 10.56 (1H, brs), 13.18 (1H, brs).
IR (KBr): 3423 cm^{-1}.

Compound I-44
M.p.: 246 – 250 °C Recrystallization solvent: isopropanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(H_2O)_{0.2}$
Calcd. (%): C, 56.35; H, 3.45; N, 15.46; Cl, 9.78; F, 5.24.
Found. (%): C, 56.43; H, 3.19; N, 15.51; Cl, 9.98; F, 5.05.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 – 7.33 (2H, m), 7.38 – 7.53 (2H, m), 10.52 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).
IR (KBr): 3429 cm^{-1}.

Compound I-45
M.p.: 272 – 276 °C Recrystallization solvent: methanol – isopropanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(isopropanol)_{0.1}(H_2O)_{0.2}$
Calcd. (%): C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16.
Found. (%): C, 56.28; H, 3.31; N, 15.32; Cl, 9.47; F, 5.03.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.20 – 7.32 (2H, m), 7.35 – 7.56 (3H, m), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).
IR (KBr): 3408 cm^{-1}.

Compound I-46
M.p.: 163 – 166 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
Elemental analysis for $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2(H_2O)_{0.4}$
Calcd. (%): C, 51.97; H, 3.10; N, 13.47; Cl, 8.52; F, 13.70.
Found. (%): C, 51.79; H, 2.81; N, 13.57; Cl, 8.74; F, 13.67.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 7.8 Hz), 7.41 – 7.80 (5H, m), 10.39 (1H,

brs), 12.97 (1H, brs).
IR (KBr): 3411 cm^{-1}.

Compound I-47
M.p.: 268 – 270 °C Recrystallization solvent: acetonitrile
Elemental analysis for $C_{23}H_{17}ClN_4O_2(H_2O)_{0.1}$
Calcd. (%): C, 65.98; H, 4.14; N, 13.58; Cl, 8.47.
Found. (%): C, 65.86; H, 4.06; N, 13.40; Cl, 8.48.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 6.08 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.26 – 7.53 (11H, m), 10.47 (1H, brs), 12.97 (1H, brs).
IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Compound I-48
M.p.: 249 – 252 °C Recrystallization solvent: methanol
Elemental analysis for $C_{15}H_{11}ClN_4O_2S(S)_{0.1}$
Calcd. (%): C, 51.48; H, 3.17; N, 16.01; Cl, 10.13; S, 10.08.
Found. (%): C, 51.36; H, 3.08; N, 15.95; Cl, 9.88; S, 10.07.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.17 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.57 (1H, m), 10.57 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).
IR (KBr): 3429 cm^{-1}.

Compound I-49
M.p.: 263 – 266 °C Recrystallization solvent: isopropanol
Elemental analysis for: $C_{17}H_{19}ClN_4O_2(H_2O)_{0.2}$
Calcd. (%): C, 58.27; H, 5.58; N, 15.99; Cl, 10.12.
Found. (%): C, 58.38; H, 5.50; N, 16.03; Cl, 10.10.
NMR (DMSO-d_6) δ: 0.99 – 1.34 (5H, m), 1.58 – 1.91 (6H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.51 (1H, s), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).
IR (KBr): 3419 cm^{-1}.

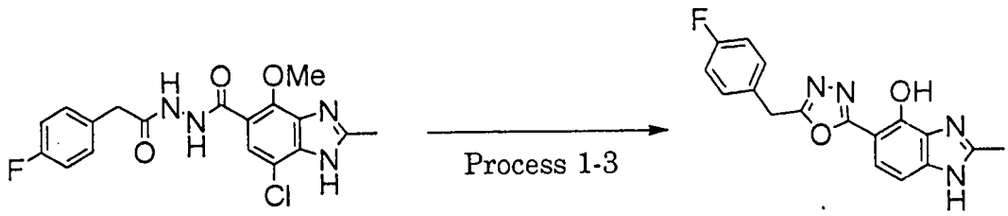
Compound I-50
M.p.: 169 – 173 °C Recrystallization solvent: methanol – isopropanol
Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClN_7O_2(HBr)_{0.7}(H_2O)_{0.8}$
Calcd. (%): C, 45.09; H, 3.18; N, 21.65; Br, 12.35; Cl, 7.83.
Found. (%): C, 45.19; H, 3.20; N, 21.30; Br, 12.38; Cl, 7.64.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.64 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.18 – 7.28 (2H, m), 7.43

(1H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr): 3408, 2114 cm^{-1}.

Example 10

Compound I-51



15 I-51

Processes 1 – 3

Compound I-51 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 6, the process 3 of Example 9 and the process 1 of Example 4.

M.p.: 228 – 231 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{13}FN_4O_2(H_2O)_{0.1}$

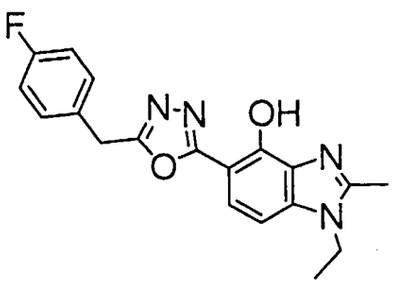
Calcd. (%): C, 62.61; H, 4.08; N, 17.18; F, 5.83.

Found. (%): C, 62.44; H, 4.07; N, 17.03; F, 5.67.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.05 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.21 (2H, m), 7.40 – 7.51 (3H, m), 10.42 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

IR (KBr): 3408 cm^{-1}.

Compound I-52 was synthesized in a same manner similar to Example 10.



I-52

Compound I-52

M.p.: 172 – 173 °C Recrystallization solvent: isopropanol

Elemental analysis for $C_{19}H_{17}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

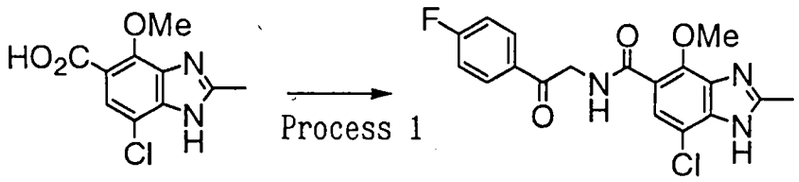
Found. (%): C, 64.65; H, 4.71; N, 15.78; F, 5.32.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.64 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.54 (1H, brs).

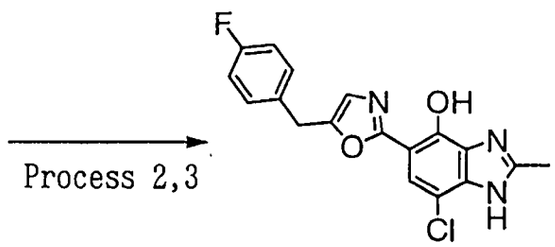
IR (KBr): 3431 cm^{-1}.

Example 11

Compound I-53



16 17



I-53

Process 1

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (424 mg, 2.21 mmol) was added to a suspension of compound 16 (502 mg, 2.09 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (297 mg, 2.20 mmol) and 1-amino-3-(4-fluorophenyl)propane-2-one hydrochloride (445 mg, 2.19 mmol) in THF – DMF (5:1 v/v, 12 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 50 minutes. *N*-methylmorpholine (0.455 ml, 4.14 mmol) was added dropwise to the reaction mixture, and the whole was stirred for 2 hours. After the reaction was quenched with water (50 ml) at room temperature, precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give crude compound 17 (549 mg) as pale brown crystals.

Processes 2 and 3

Compound I-53 was synthesized in a same manner similar to the process 2 of Example 10 and the process 1 of Example 4.

M.p.: 242 – 245 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{13}ClFN_3O_2(HCl)_{0.1}(H_2O)_{0.1}$

Calcd. (%): C, 59.52; H, 3.69; N, 11.57; Cl, 10.74; F, 5.23.

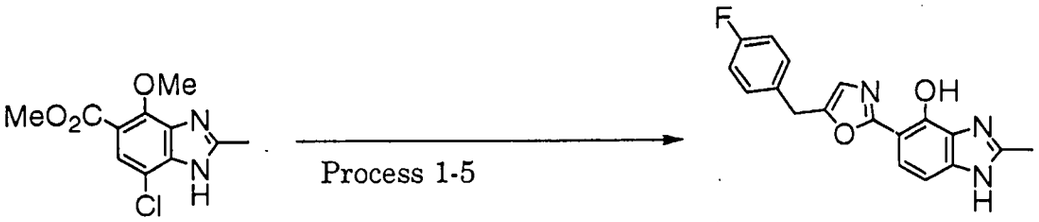
Found. (%): C, 59.40; H, 3.55; N, 11.47; Cl, 10.85; F, 5.31.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.52 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, s), 11.64 (1H, brs), 13.13 (1H, brs).

IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Example 12

Compound I-54



18 I-54

Processes 1 – 5

Compound I-54 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 6, the process 1 of Example 9, the process 1 of Example 11, the process 2 of Example 10 and the process 1 of Example 4.

M.p.: 208 – 210 °C Recrystallization solvent: acetonitrile

Elemental analysis for $C_{18}H_{14}FN_3O_2(HCl)_{0.4}(H_2O)_{0.5}$

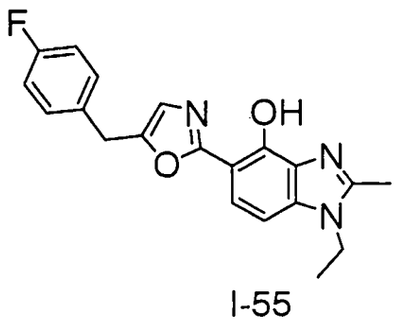
Calcd. (%): C, 62.32; H, 4.47; N, 12.11; Cl, 4.09; F, 5.48.

Found. (%): C, 62.25; H, 4.14; N, 12.12; Cl, 4.12; F, 5.54.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.55 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.13 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.18 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.56 (1H, d, J= 8.6 Hz), 11.71 (1H, brs).

IR (KBr): 3425 cm^{-1}.

Compound I-55 was synthesized in a same manner similar to Example 12.



I-55

Compound I-55

M.p.: 150 – 151 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate – hexane

Elemental analysis for $C_{20}H_{18}FN_3O_2$

Calcd. (%): C, 68.36; H, 5.16; N, 11.96; F, 5.41.

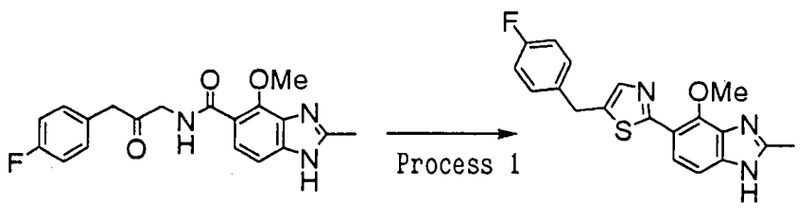
Found. (%): C, 68.31; H, 5.15; N, 11.90; F, 5.36.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.62 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.84 (1H, m), 6.84 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.04 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.62 (1H, d, J= 8.4 Hz), 11.76 (1H, brs).

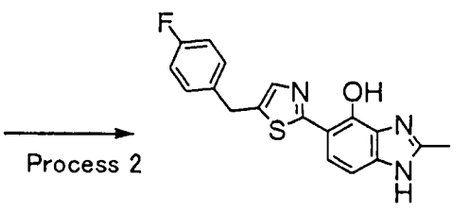
IR (KBr): 3433 cm^{-1}.

Example 13

Compound I-56



19 20



I-56

Process 1

A solution of compound 19 (302 mg, 0.850 mmol) and Lawesson's reagent (691 mg, 1.71 mmol) in pyridine (4.5 ml) was stirred at 110 °C for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 0.1 N hydrochloric acid (15 ml x 2), water (15 ml) and brine (15 ml), and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated under reduced pressure to give compound 20 (126 mg, 0.357 mmol, 42 %) as yellow crystals.

Process 2

Compound I-56 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of

Example 4.

M.p.: 234 – 238 °C Recrystallization solvent: methanol – diethyl ether

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}ClFN_3OS(HCl)_{1.0}(H_2O)_{0.4}$

Calcd. (%): C, 56.44; H, 4.16; N, 10.97; Cl, 9.26; F, 4.96; S, 8.37.

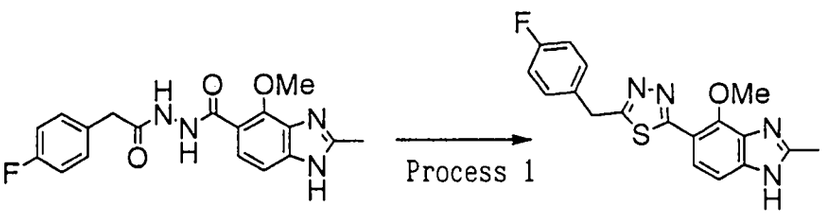
Found. (%): C, 56.52; H, 4.21; N, 10.82; Cl, 9.46; F, 4.85; S, 8.16.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.75 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, s), 13.03 (1H, brs), 14.99 (1H, brs).

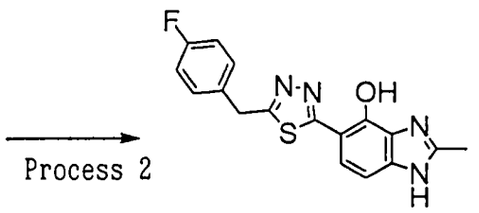
IR (KBr): 3423 cm^{-1}.

Example 14

Compound I-57



21 22



I-57

Process 1

Compound I-22 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 13.

Process 2

Compound I-57 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.:249 – 253 °C Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for: $C_{17}H_{13}FN_4OS(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 59.36; H, 3.93; N, 16.29; F, 5.52; S, 9.32.

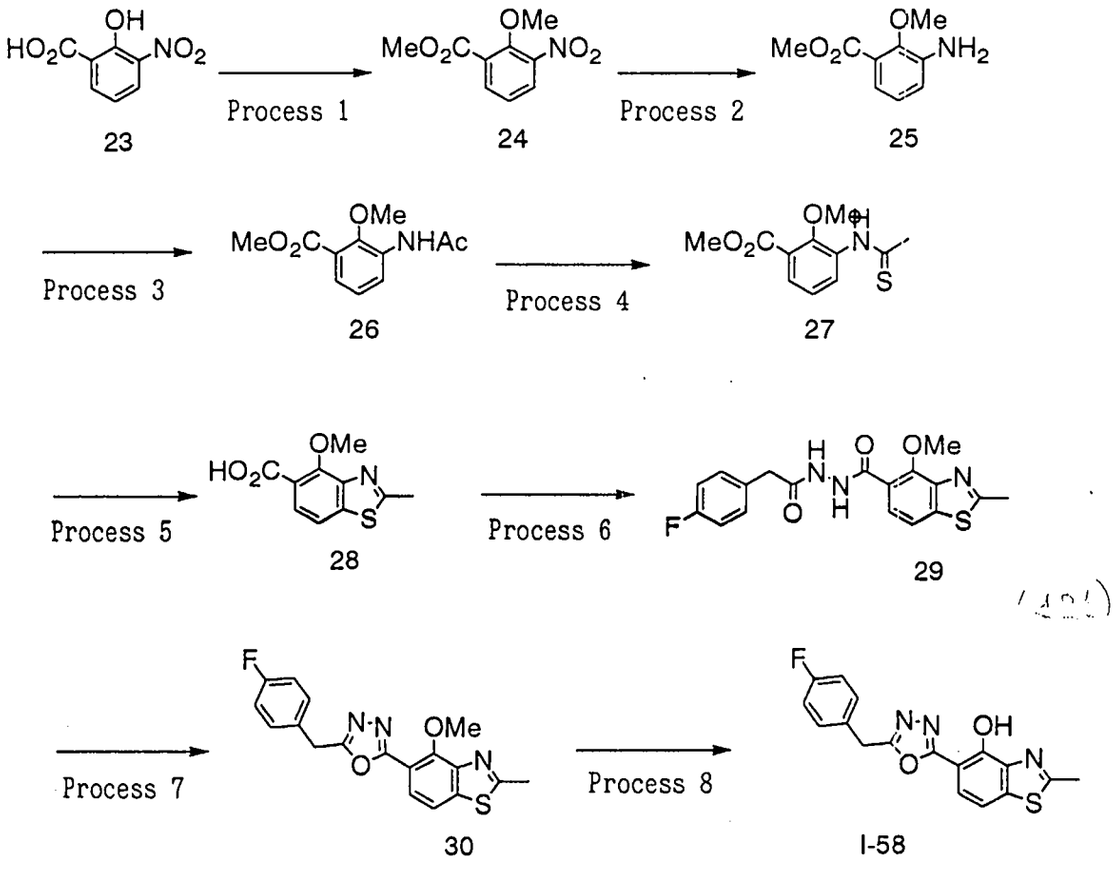
Found. (%): C, 59.32; H, 3.76; N, 16.20; F, 5.46; S, 9.37.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.02 (1H, brd, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, m),

7.43 (2H, m), 7.94 (1H, brs), 12.48 (1H, brs).
IR (KBr): 3423 cm^{-1}.

Example 15

Compound I-58



Process 1

Potassium carbonate (31.8 g, 0.230 mol) and dimethyl sulfate (21.8 ml, 0.230 mol) were added to a solution of 3-nitrosalicylic acid 23 (18.3 g, 0.100 mol) in acetone (400 ml) at room temperature and the mixture was stirred at 50 °C for 15 hours. After cooling, the reaction mixture was filtered and a remained inorganic residue was washed with acetone. After the filtrate was concentrated, water and 10 % hydrochloric acid (40 ml) were added to the residue and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude compound 24 (23.3 g, quant.) as a colorless oil.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J= 8.1, 8.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz).

Process 2

Water (30 ml), iron powder (15.5 g, 0.277 mol) and ammonium chloride (1.85 g, 0.0347 mol) were added to a solution of compound 24 (14.6 g, 0.0693 mol) in 99.5 % ethanol (300 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 4 hours. After cooling, the reaction mixture was filtered and a remained inorganic residue was washed with ethanol. After the filtrate was evaporated, water and saturated sodium hydrogencarbonate solution added to the residue and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 25 (11.4 g, 91 %) as a colorless oil.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz).

Process 3

Pyridine (10.2 ml, 0.126 mol) and acetic anhydride (8.90 ml, 0.0941 mol) were added to a solution of compound 25 (11.4 g, 0.0628 mol) in THF (30 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1.5 hours under ice-cooling and further 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was poured into a mixture of 10 % hydrochloric acid (35 ml) – ice-water – ethyl acetate, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5 % hydrochloric acid, saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with hexane – ethyl acetate (4:1) to give crude compound 26 (12.7 g, 90 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.55 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz).

Process 4

Lawesson's reagent (10.8 g, 0.0267 mol) was added to a suspension of compound 26 (11.9 g, 0.0535 mol) in toluene (150 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 70 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was washed with

hexane – ethyl acetate to give compound 27 (12.2 g, 95 %) as yellow crystals.
NMR ($CDCl_3$) δ: 2.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.22 (1H, dd, J= 8.1, 8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 9.01 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 9.14 (1H, brs).

Process 5

6 N Potassium hydroxide solution (9.30 ml, 56.0 mmol) was added to a solution of compound 27 (3.35 g, 14.0 mmol) and potassium ferricyanide (9.22 g, 28.0 mmol) in water (55 ml) at 60 °C, and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. The reaction mixture was poured into a mixture of 10 % hydrochloric acid (20 ml) – ice-water – ethyl acetate, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with chloroform – methanol (15:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was washed with diisopropyl ether – ethyl acetate to give compound 28 (1.52 g, 49 %) as colorless crystals.
NMR (DMSO-d_6) δ: 2.83 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.64 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.4 Hz), 12.91 (1H, brs).

Process 6

Compound 29 (94 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 2 of Example 9.
NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J= 8.4 Hz), 9.30 (1H, d, J= 6.9 Hz), 10.93(1H, d, J= 6.9 Hz).

Process 7

Compound 30 (91 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 3 of Example 9.
NMR ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Process 8

Compound I-58 (47 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.
M.p.: 183 – 184 °C Recrystallization solvent: chloroform – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$

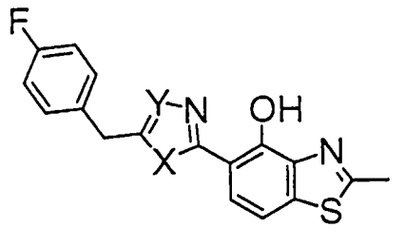
Calcd. (%): C, 59.81; H, 3.54; N, 12.31; F, 5.57; S, 9.39.

Found. (%): C, 59.68; H, 3.43; N, 12.23; F, 5.54; S, 9.46.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.88 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J= 8.4 Hz), 10.83 (1H, brs).

IR (KBr): 3442, 1626, 1583, 1514, 1460, 1365, 1227, 1165 cm^{-1}.

Compounds I-59 – I-61 were synthesized in a same manner similar to Example 15.



I-59: X = O, Y = CH
I-60: X = S, Y = CH
I-61: X = S, Y = N

I-59 ~ I-61

Compound I-59

M.p.: 168 – 169 °C Recrystallization solvent: hexane – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$

Calcd. (%): C, 63.52; H, 3.85; N, 8.23; F, 5.58; S, 9.42.

Found. (%): C, 63.45; H, 3.75; N, 8.15; F, 5.46; S, 9.40.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.89 (1H, t, J= 0.9 Hz), 7.04 (2H, m), 7.22 – 7.30 (2H, m), 7.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J= 8.4 Hz), 11.96 (1H, brs).

IR (KBr): 1572, 1508, 1466 cm^{-1}.

Compound I-60

M.p.: 197 – 198 °C Recrystallization solvent: chloroform – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{13}FN_2OS_2$

Calcd. (%): C, 60.65; H, 3.68; N, 7.86; F, 5.33; S, 17.99.

Found. (%): C, 60.49; H, 3.50; N, 7.75; F, 5.43; S, 17.98.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.86 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.20 – 7.28 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J= 0.9 Hz), 13.04 (1H, brs).

IR (KBr): 1510, 1452 cm^{-1}.

Compound I-61

M.p.: 195 – 196 °C Recrystallization solvent: chloroform – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}FN_3OS_2$

Calcd. (%): C, 57.13; H, 3.38; N, 11.76; F, 5.32; S, 17.94.

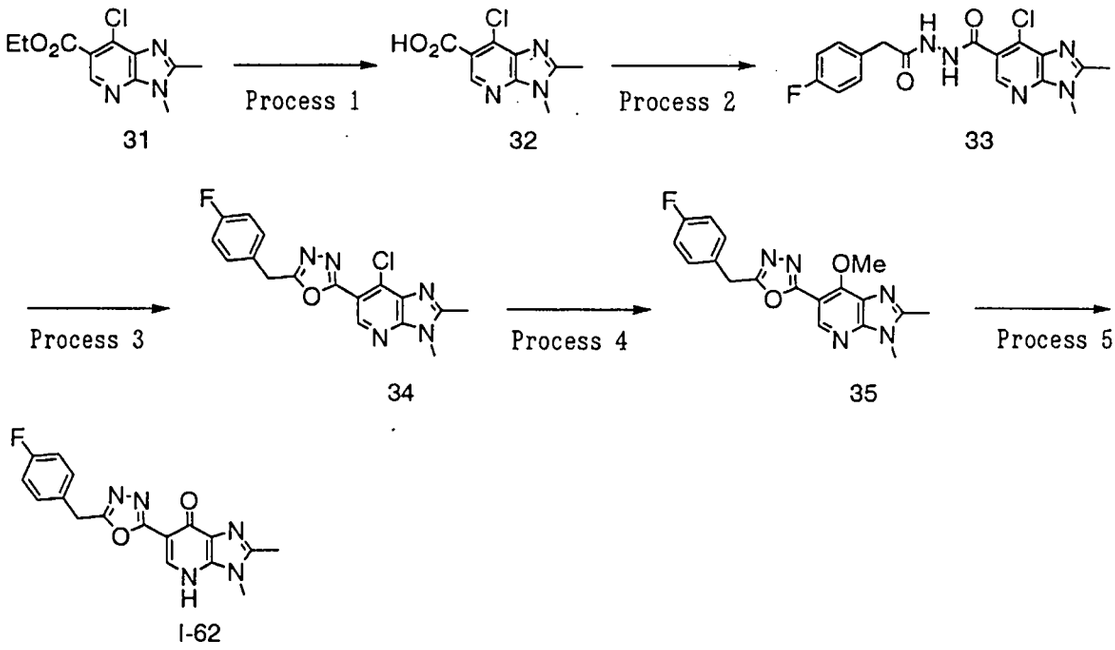
Found. (%): C, 57.01; H, 3.24; N, 11.68; F, 5.21; S, 17.98.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.30 – 7.37 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 12.10 (1H, brs).

IR (KBr): 1510, 1458 cm^{-1}.

Example 16

Compound I-62



Process 1

1 N Sodium hydroxide solution (40 ml) was added to compound 31 (2.06 g, 8.12 mmol) described in the literature (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2789 – 2811, (1992)) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was neutralized with 2 N hydrochloric acid under ice-cooling. Precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give compound 32 (1.49 g, 6.60 mmol, 81%) as colorless crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.62 (3H, s), 3.78 (3H, s), 8.75 (1H, s), 13.43 (1H, brs).

Process 2

Compound 33 was synthesized in a same manner similar to the process 2 of Example 9.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.62 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 8.33 (1H, s), 10.42 (1H, brs), 10.48 (1H, brs).

Process 3

Compound 34 was synthesized in a same manner similar to the process 3 of Example 9.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s).

Process 4

Sodium methoxide (28 % methanol solution, 1.5 ml) was added to a suspension of compound 34 (599 mg, 1.67 mmol) in methanol (6 ml), and the mixture was refluxed for 1.5 hours. After the reaction was quenched with water (30 ml) under ice-cooling, the mixture was neutralized with 1 N hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, washed with water and dried under vacuum to give compound 35 (495 mg, 1.40 mmol, 84 %) as colorless crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.58 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.55 (3H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.54 (1H, s).

Process 5

Compound I-62 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 229 – 232 °C Recrystallization solvent: methanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}FN_5O_2$

Calcd. (%): C, 60.17; H, 4.16; N, 20.64; F, 5.60.

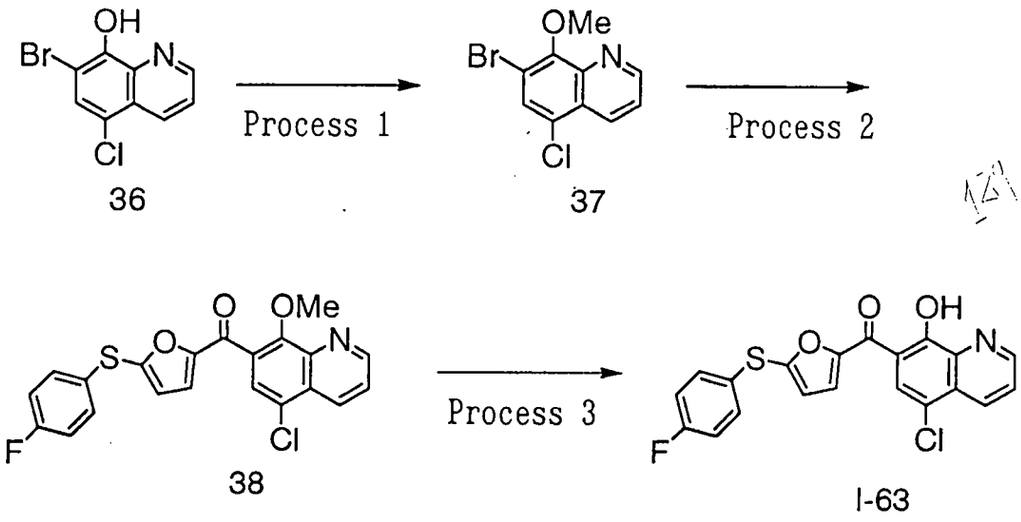
Found. (%): C, 59.94; H, 4.03; N, 20.41; F, 5.38.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.58 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.17 (1H, brs), 4.37 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.53 (1H, s).

IR (KBr): 3433, 1604 cm^{-1}.

Example 17

Compound I-63



Process 1

Potassium carbonate (anhydrous, 8.3 g, 60.0 mmol) and methyl iodide (4.7 g, 33.0 mmol) were added to a solution of commercially available compound 36 (7.74 g, 30.0 mmol) in DMF (50 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After the reaction mixture was filtered, water (100 ml) was added to the filtrate and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (50 ml) and brine (50 ml), and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (1:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 37 (7.32 g, 26.9 mmol, 89.7 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.17 (3H, s), 7.55 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.53 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Process 2

Phenyl lithium (17.0 % cyclohexane – diethyl ether solution, 1.0 ml) was added to diethyl ether (anhydrous, 10 ml), and the mixture was stirred at –75 °C for 5 minutes. A solution of compound 37 (272 mg, 1.0 mmol) in diethyl ether (5 ml) was carefully added dropwise to the solution, and the whole was stirred for 1.5 hours. A solution of 5-(4-fluorophenylsulfanyl)furan-2-carbonyl chloride in diethyl ether (6.0 ml) was added to the reaction mixture, and the whole was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with hydrochloric acid – THF (2.5:7.5 v/v) dropwisely and allowed to warm to room temperature. Water (40 ml) was added to the reaction mixture, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (50 ml) and brine (50 ml), and dried over sodium sulfate. A crude product as a dark brown oil

obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 38 (65.0 mg, 0.16 mmol, 16.0 %) as a yellow oil.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.12 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 3.3 Hz),7.01 – 7.06 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.44 – 7.49 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.60 – 7.64 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 9.05 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Process 3

Pyridine hydrochloride (140 mg, 1.20 mmol) was added to compound 38 (50 mg, 0.12 mmol), and the mixture was stirred at 190 °C for 15 minutes. After cooling to room temperature, ice-water (15 ml) was added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (50 ml) and brine (50 ml), and dried over sodium sulfate. The yellow crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with diisopropyl ether to give compound I-63 (36 mg, 0.09 mmol, 75.0 %).

M.p.: 120 – 122 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

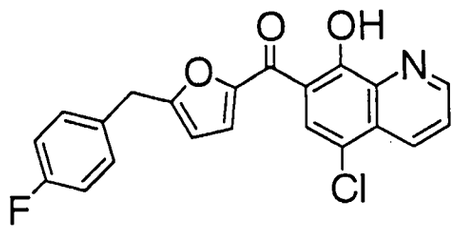
Elemental analysis for $C_{20}H_{11}ClFNO_3S(HCl)_{0.02}(H_2O)_{0.1}$

Calcd. (%): C, 59.70; H, 2.81; N, 3.48; Cl, 8.99; F, 4.72; S, 7.97.

Found. (%): C, 59.61; H, 2.65; N, 3.44; Cl, 9.26; F, 4.60; S, 7.68.

NMR ($CDCl_3$) δ : 6.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 – 7.11 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.53 – 7.61 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 3.9 Hz), 8.23 (1H, s), 8.50 – 8.56 (1H, m), 9.00 – 9.20 (1H, m), 13.14 (1H, brs).

Compound I-64 was synthesized in a same manner similar to Example 17.



I-64

Compound I-64

M.p.: 126 – 128 °C Recrystallization solvent: diethyl ether

Elemental analysis for $C_{21}H_{13}ClFNO_3(HCl)_{0.1}(C_2H_5O)_{0.01}(H_2O)_{0.15}$

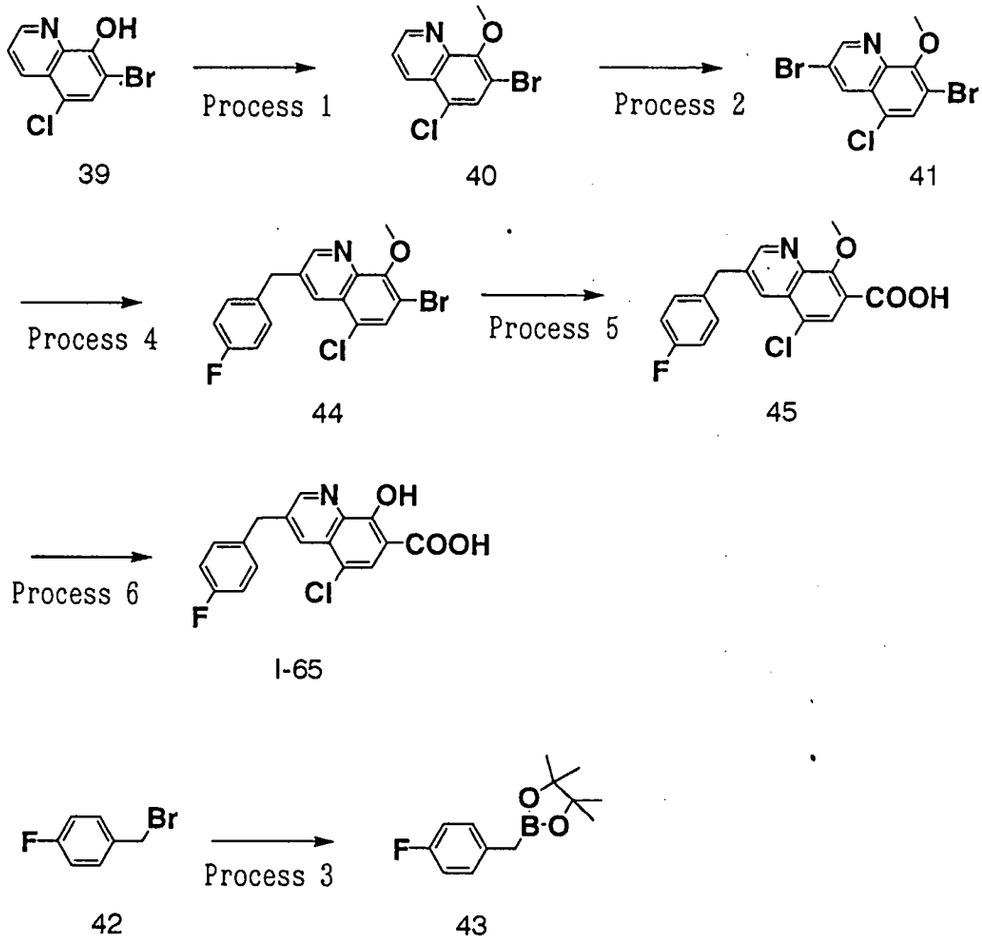
Calcd. (%): C, 64.98; H, 3.50; N, 3.60; Cl, 10.0; F, 4.89.

Found. (%): C, 65.19; H, 3.21; N, 3.71; Cl, 9.91; F, 4.57.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.23 (2H, s), 6.30(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 – 7.12 (2H, m), 7.26 – 7.36 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.54 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 9.00 – 9.30 (1H, m), 13.18 (1H, brs).

Example 18

Compound I-65



Process 1

Potassium carbonate (10.5 g, 76.0 mmol) and methyl iodide (6.2 g, 43.7 mmol) were added to a solution of 7-bromo-5-chloro-8-hydroxyquinoline 39 (9.8 g, 38.0 mmol) in DMF (70 ml), and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. After the reaction was quenched with water, precipitated crystals were collected and washed with water. The crystals were dissolved in ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and treated with active carbon. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 40 (9.0 g, 33.0 mmol, 87 %) as colorless crystals.

Process 2

Bromine (6.4 g, 40 mmol) and pyridine (1.6 g, 40 mmol) were added dropwise to a solution of compound 40 (5.17 g, 20 mmol) obtained by the process 1 in carbon tetrachloride (40 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 15 hours. After cooling, 2 N sodium hydroxide solution (22 ml, 44 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 10 minutes, the whole was extracted with dichloromethane, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (4:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 41 (4.78 g, 13.6 mmol, 68 %) as colorless crystals.

Process 3

Potassium acetate (8.84 g, 90 mmol), bis(pinacolato)diboron (16.8 g, 66 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (1.7 g, 1.5 mmol) were added to a solution of compound 42 (8.68 g, 60 mmol) in toluene (40 ml), and the mixture was refluxed for 3 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into ice-water and stirred for 5 minutes. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a purple oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (50:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 43 (9.5 g, 40 mmol, 67 %) as colorless crystals.

Process 4

Compound 43 (944 mg, 4 mmol) obtained by the process 3, 2 M potassium carbonate solution (4.5 ml, 9 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (350 mg, 0.3 mmol) were added to a solution of compound 41 (1.05 g, 3 mmol) obtained by the process 2 in DMF (40 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 70 °C for 5 hours. The reaction mixture was filtered and water was added to the filtrate. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 44 (340 mg, 0.89 mmol, 30 %) as

pale yellow crystals. The fractions obtained as a mixture were concentrated and subjected to silica gel column chromatography again. The fractions containing desired compound eluted with toluene – ethyl acetate (9:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 44 (259 mg, 0.68 mmol) as pale yellow crystals. The total yield was 53 %.

Process 5

Phenyl lithium (2 M cyclohexane solution, 0.5 ml, 1 mmol) was added to diethyl ether (10 ml), and the mixture was cooled to –78 °C. A solution of compound 44 (200 mg, 0.53 mmol) in diethyl ether (5 ml) was added dropwise to the solution, and the whole was stirred at –78 °C for 30 minutes. CO_2 gas was bubbled through the reaction mixture for 60 minutes, which was allowed to warm 0 °C, quenched with ammonium chloride aqueous solution. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with diethyl ether to give compound 45 (110 mg, 0.32 mmol, 64 %) as colorless crystals.

Process 6

Hydrobromic acid – acetic acid (4 ml – 1 ml) was added dropwise to compound 45 (70 mg, 0.2 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 110 °C for 60 minutes. After cooling, water was added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogencarbonate solution and water, and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with ethyl acetate to give compound I-65 (59 mg, 0.18 mmol, 88 %) as colorless crystals.

M.p.: 222 – 224 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{17}H_{11}ClFNO_3(H_2O)_{0.2}$

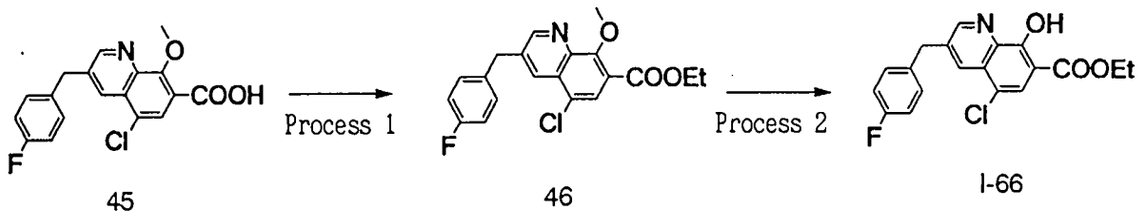
Calcd. (%): C, 60.89; H, 3.43; N, 4.18; Cl, 10.57; F, 5.67.

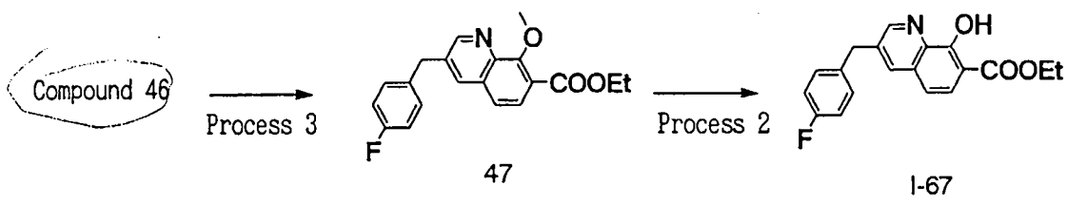
Found. (%): C, 60.55; H, 3.30; N, 4.28; Cl, 10.96; F, 5.50.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.30 (2H, s), 7.12 – 7.22 (2H, m), 7.38 – 7.44 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.38 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

Example 19

Compounds I-66, I-67





Process 1

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (67 mg, 0.35 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (46 mg, 0.35 mmol) were added to a solution of compound 45 (100 mg, 0.29 mmol), which was synthesized in a same manner similar to Example 18, in DMF (10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 30minutes. After ethanol (10 ml) and triethylamine (0.1 ml, 1 mmol) were added dropwise to the reaction mixture under ice-cooling, the mixture was refluxed for 30 minutes and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave compound 46 (70 mg, 0.19 mmol, 65 %) as pale yellow crystals.

Process 2

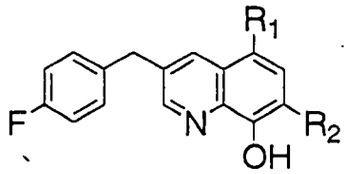
Aluminum chloride (48 mg, 0.36 mmol) was added to a solution of compound 46 (45 mg, 0.12 mmol) in dichloromethane (6 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 minutes. Ethanethiol (1 M in dichloromethane, 120 µl, 0.12 mmol) in dichloromethane was added dropwise to the reaction mixture, and the whole was stirred for 60 minutes. The reaction mixture was poured into ice-water and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogencarbonate solution, 1 N hydrochloric acid and water, and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a pale yellow crystalline residue, which was recrystallized from diethyl ether to give compound I-66 (22 mg, 0.061 mmol, 51 %) as yellow crystals.

M.p.: 99 – 101 °C Recrystallization solvent: diethyl ether
Elemental analysis for $C_{19}H_{15}ClFNO_3(H_2O)_{0.5}$(diethyl ether)$_{0.02}$
Calcd. (%): C, 61.89; H, 4.41; N, 3.78; Cl, 9.57; F, 5.13.
Found. (%): C, 61.84; H, 3.97; N, 3.80; Cl, 9.79; F, 4.73.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.22 (2H, s), 4.45 (2H, dd, J = 7.2, 7.2Hz), 7.00 – 7.08 (2H, m), 7.16 – 7.24 (2H, m), 7.96 (1H, s),8.28 – 8.32 (1H, m),8.88 – 8.92 (1H, m).

Process 3

Triethylamine (122 mg, 1.2 mmol) and 10 % palladium carbon (460 μg, 0.2 %/w) were added to a solution of compound 46 (230 mg, 0.62 mmol) in methanol – DMF (10 ml – 2 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred under 4 atm of hydrogen atmosphere for 96 hours. The reaction mixture was filtered, evaporated under reduced pressure, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 47 (56 mg, 0.172 mmol, 28 %) as pale yellow crystals. Compound 47 (55 mg, 0.16 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 2 to give compound I-67 (34 mg, 0.105 mmol, 65 %).
M.p.: 103 – 105 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether
Elemental analysis for $C_{19}H_{16}FNO_3(H_2O)_{0.2}(HCl)_{0.08}$
Calcd. (%): C, 68.77; H, 5.01; N, 4.22; F, 5.72.
Found. (%): C, 68.39; H, 4.79; N, 4.25; F, 5.43.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J = 7.2, 7.2Hz), 6.96 – 7.08 (2H, m), 7.16 – 7.24 (3H, m), 7.76 – 7.82 (1H, m),7.86 – 7.90 (1H,m), 8.86 – 8.90 (1H, m).

Compounds I-68 and I-69 were synthesized in a same manner similar to Example 19.



I-68 : R1 = Cl, R2=$CONH_2$

I-69 : R1 =Cl, R2=CONHMe

I-68 ~ I-69

Compound I-68

M.p.: 226 – 228 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}ClFN_2O_2(H_2O)_{0.45}$

Calcd. (%): C, 60.08; H, 3.83; Cl, 10.74; N, 8.24; F, 5.59.

Found. (%): C, 59.89; H, 3.42; Cl, 10.84; N, 8.10; F, 5.36.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.23 (2H, s), 5.60 – 6.0 (1H, brs), 7.00 – 7.20 (2H, m), 7.15 – 7.25 (2H, m), 7.50 – 7.80 (1H, brs), 8.20 – 8.35 (2H,m), 8.70 – 8.80 (1H, m).

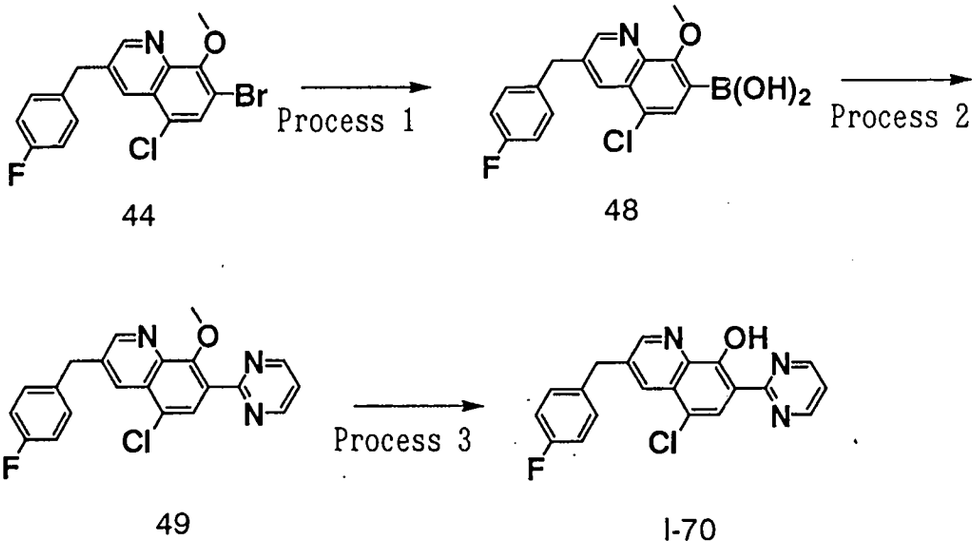
Compound I-69

M.p.: 169 – 171 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.00 – 7.08 (2H, m), 7.12 – 7.25 (2H, m), 7.70 – 7.80 (1H, brs), 8.20 – 8.38 (2H,m), 8.68 – 8.80 (1H, m).

Example 20

Compound I-70



44 48 49 I-70

Process 1

Phenyl lithium (2 M cyclohexane solution, 1.8 ml, 3.6 mmol) was added to diethyl ether (25 ml), and the mixture was cooled to –78 °C. A solution of compound 44 (700 mg, 1.84 mmol) in diethyl ether (10 ml) was added dropwise to the solution. After the mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes, a solution of triisopropyl borate (383 mg, 3.7 mmol) in diethyl ether (2 ml) was added dropwise. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C and neutralized with 1 N hydrochloric acid. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product as a pale yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03-75504 PCT/JP02/01778 Cap. II	**Fecha de presentación**	01/09/2003
Nº Prioridad	JP2001-57037 JP2001-243530 JP2001-395022	**Fecha de Prioridad**	01/03/2001 10/08/2001 12/26/2001

Palabras clave	Inhibidores de Integrasa	Compuestos heterocíclicos

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA		
A61K31/4184	A61K31/427	A61K31/4245

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO02/070486

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	**Fecha**	**Reivindicaciones**
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	**Relevancia**	**Reivindicaciones afectadas**

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	**Relevancia**	**Reiv. Afectadas**

Observaciones

Fecha del examen	28/09/2007

No hay Reivindicaciones

15-12-08

fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (1:2 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 48 (70 mg, 0.2 mmol, 11 %) as colorless crystals.

Process 2

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (24 mg, 0.021 mmol), 2-bromopyrimidine (47.7 mg, 0.3 mmol) and 2 M sodium carbonate solution (110 μl, 0.22 mmol) were added to a solution of compound 48 (70 mg, 0.2 mmol) obtained by the process 1 in DME – ethanol (3 ml – 2 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 2 hours. After cooling, the reaction was quenched with ice-water, and the whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 49 (40 mg, 0.11 mmol, 52 %) as pale yellow crystals.

Process 3

Pyridine hydrochloride (100 mg, 0.87 mmol) was added to compound 49 (40 mg, 0.11 mmol) obtained by the process 2, and the mixture was stirred at 170 °C for 10 minutes. After cooling, ice water was added to the reaction mixture, and the whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a pale yellow crystalline residue, which was recrystallized from diisopropyl ether to give compound I-70 (28 mg, 0.08 mmol, 70 %) as pale yellow crystals.

M.p.: 204 – 207 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

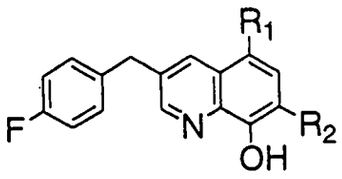
Elemental analysis for $C_{20}H_{13}ClFN_3O(H_2O)_{0.1}$

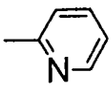
Calcd. (%): C, 65.35; H, 3.62; Cl, 9.64; N, 11.43; F, 5.17.

Found. (%): C, 65.15; H, 3.48; Cl, 9.59; N, 11.19; F, 4.89.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.22 (2H, s), 6.98 – 7.06 (2H, m), 7.16 – 7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t, J= 4.8 Hz), 7.24 – 7.28 (1 H, m), 8.69(1H, s), 8.70 – 8.80 (1H, m), 8.88(2H, d, J= 4.8 Hz).

Compound I-71 was synthesized in a same manner similar to Example 20.



I-71 : R1 = Cl, R2= 

I-71

Compound I-71

M.p.: 150 – 152 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{21}H_{14}ClFN_2O(H_2O)_{0.25}$

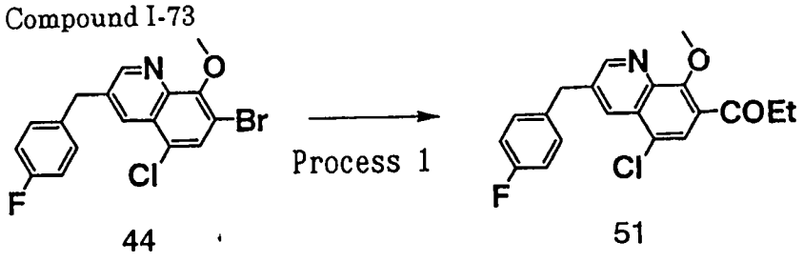
Calcd. (%): C, 68.30; H, 3.96; Cl, 9.60; N, 7.59; F, 5.14.

Found. (%): C, 68.27; H, 3.86; Cl, 9.41; N, 7.34; F, 4.85.

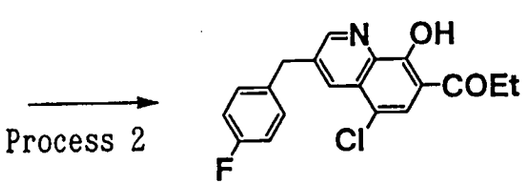
NMR ($CDCl_3$) δ : 4.22 (2H, s), 6.98 – 7.06 (2H, m), 7.16 – 7.26 (2H, m), 7.30 – 7.36 (1H, m), 7.88 – 8.00 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.60 – 8.64 (1H, m), 8.75 – 9.00 (1H, brs).

Example 22

Compound I-73



44 51



I-73

Process 1

Phenyl lithium (2 M cyclohexane solution, 0.5 ml, 1 mmol) was added to diethyl ether (15 ml), and the mixture was cooled to –78 °C. A solution of compound 44 (190 mg, 0.5 mmol), synthesized in a same manner similar to Example 18, in diethyl ether (4 ml) was added dropwise to the solution. After the mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes, a solution of propionyl chloride (92.5 mg, 1.0 mmol) in diethyl ether (2 ml) was added dropwise. After stirring for 30 minutes, the reaction was quenched with ammonium chloride solution. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product as a pale yellow oil

obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3: 1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 13 as a yellow oil. Compound 51 was reacted in a same manner similar to the process 3 of Example 20 to give compound I-73 (6 mg, 0.0174 mmol, 4 %).

M.p: 125 – 127 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{16}H_{11}ClFNO_2(H_2O)_{0.25}$

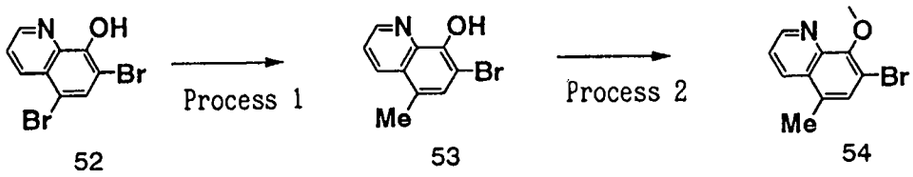
Calcd. (%): C, 62.35; H, 3.76; N, 4.54; F, 6.16; Cl, 11.50.

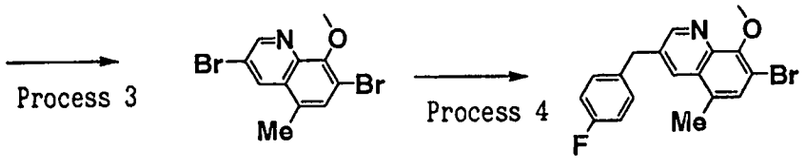
Found. (%): C, 62.26; H, 3.67; N, 4.58; F, 5.88; Cl, 11.52.

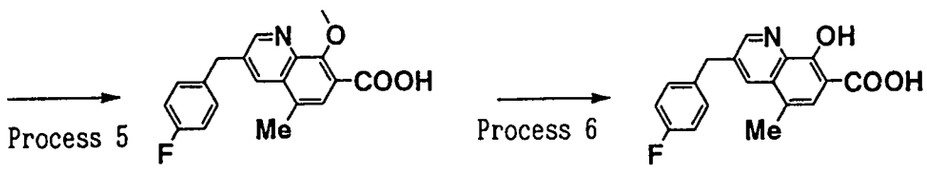
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.13 (2H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz), 4.22 (2H, s) 6.90 – 7.08 (2H, m), 7.16 – 7.24 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.20 – 8.24 (1H, m), 8.84 – 8.92 (1H, m).

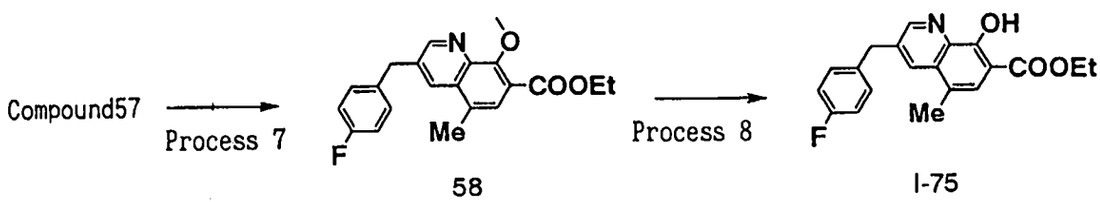
Example 23

Compounds I-74, I-75









Process 1

5,7-dibromo-8-hydroxyquinoline 52 (6.04 g, 20.0 mmol) was added to a suspension of sodium hydride (960 mg, 24 mmol) in THF (160 ml), and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After cooling to –78 °C, *n*-butyllithium (1.6 M hexane solution, 13.8 ml) was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 15 minutes, a solution of methyl iodide (3.4 g, 24 mmol) in THF (15 ml) was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 2 hour, the reaction was quenched with a solution of 2 N hydrochloric acid in THF (30 ml) dropwisely, and allowed to warm to room temperature. After 1 M Sodium hydrogencarbonate solution (100 ml) was added dropwise to the reaction mixture, the aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (50 ml x 3). The combined organic layers were dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue,

which was washed with chloroform – diisopropyl ether to give compound 53 (3.8 g, 16 mmol, 80 %) as pale brown crystals.

Process 2

Potassium carbonate (4.2 g, 30.4 mmol) and methyl iodide (2.58 g, 18.2 mmol) were added to a solution of compound 53 (3.60 g, 15.2 mmol) obtained by the process 1 in DMF (30 ml), and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. After water was added to the reaction mixture, precipitated crystals were collected and washed with water. The crystals were dissolved in ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and treated with active carbon. A crystalline residue was obtained by evaporation under reduced pressure. An aqueous filtrate were extracted with ethyl acetate, washed and dried. Removal of solvent under reduced pressure gave a purple oil. The crystalline residue and purple oil were combined and subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 54 (2.57 g, 10.2 mmol, 67 %) as pale yellow crystals.

Process 3

Bromine (1.9 g, 11.2 mmol) was added to a solution of compound 54 (1.4 g, 5.6 mmol) obtained by the process 2 in carbon tetrachloride (8 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 1 hour. After cooling to room temperature, pyridine (886 mg, 11.2 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The whole was refluxed for 4 hours, and an organic layer was separated by decantation after cooling. 2 N Sodium hydroxide solution (10 ml, 40 mmol) was added dropwise to the oily residue, and the whole was extracted with dichloromethane and washed, the combined organic layer were dried. A crude product as a oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 55 (470 mg, 1.4 mmol, 25 %) as pale yellow crystals.

Process 4

Compound 43 (283 mg, 1.2 mmol) obtained by the process 3 of Example 8, 2 M potassium carbonate solution (1 ml, 2 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol) and triphenylphosphine (26.2 mg, 0.1 mmol) were added to a solution of compound 55 (331 mg, 1 mmol) obtained by the process 3 in DMF (4 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes at 60 °C. Compound 45 (28.3 mg, 0.12 mmol),

palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol) and triphenylphosphine (26.2 mg, 0.1 mmol) were added to the reaction mixture, and the whole was stirred under heating for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into ice water and the whole was extracted with ethyl acetate, washed and dried. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (4:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 56 (250 mg, 0.68 mmol, 68 %) as pale yellow crystals.

Process 5

Compound 56 (290 mg, 0.81 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 5 of Example 18 to give compound 57 (175 mg, 0.54 mmol, 66 %) as pale yellow crystals.

Process 6

Compound 57 (50 mg, 0.15 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 6 of Example 18 to give compound I-74 (36 mg, 0.12 mmol, 80 %) as pale yellow crystals.

M.p.: 235 – 238 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{14}FNO_3(H_2O)_{0.2}$(ethyl acetate)$_{0.15}$

Calcd. (%): C, 68.08; H, 4.79; N, 4.23; F, 5.79.

Found. (%): C, 68.23; H, 4.43; N, 4.23; F, 5.53.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.10 – 7.22 (2H, m), 7.30 – 7.50 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.34 – 8.44 (1H, m), 8.80 – 8.90 (1H, m).

Process 7

Compound 57 (115 mg, 0.35 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 1 of Example 19 to give compound 58 (80 mg, 0.23 mmol, 65 %) as pale yellow crystals.

Process 8

Compound 58 (80 mg, 0.23 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 2 of Example 19 to give compound I-75 (19 mg, 0.06 mmol, 24 %) as pale yellow crystals.

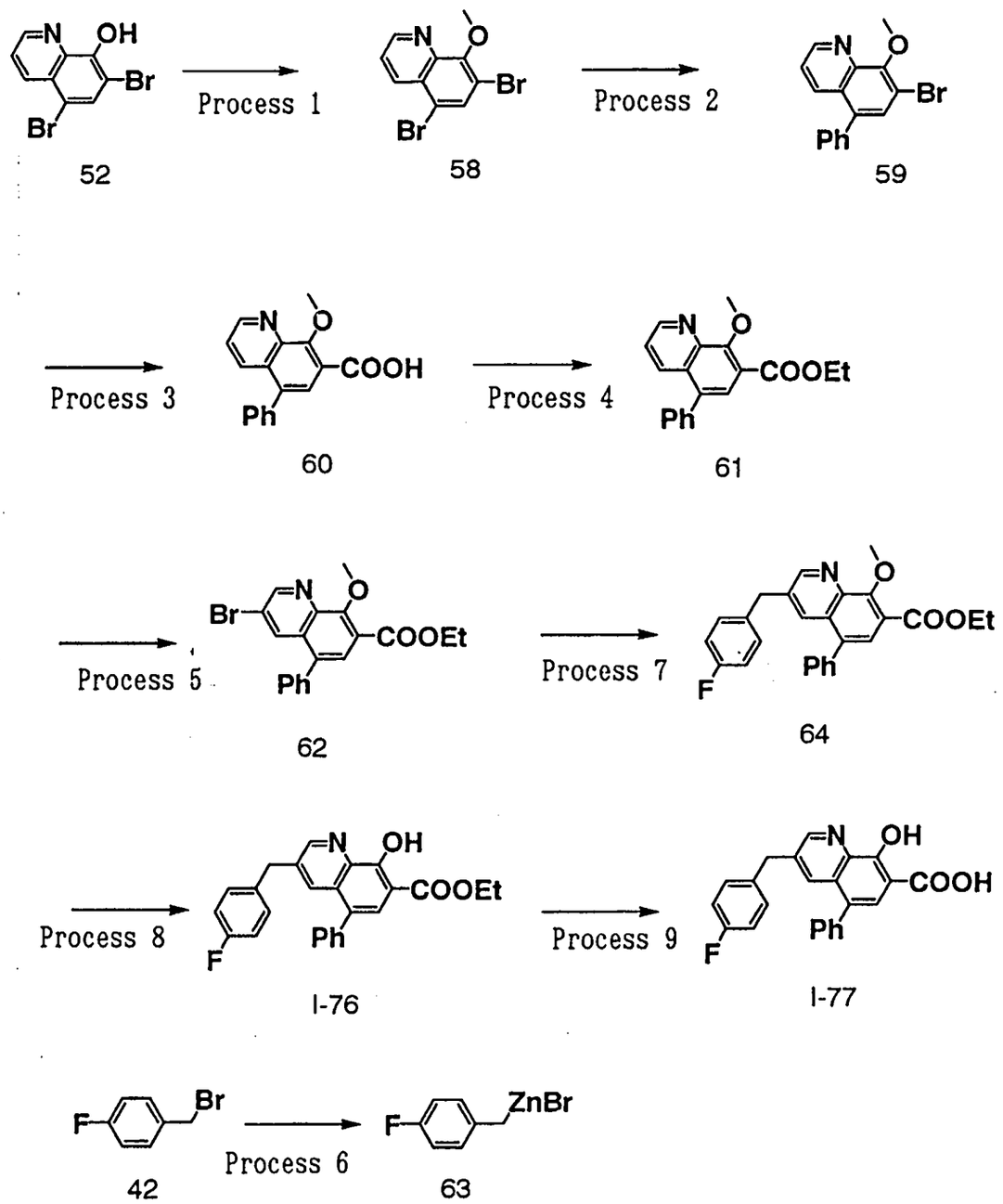
M.p.: 74 – 75 °C Recrystallization solvent: diisopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.51 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J= 7.2,

7.2 Hz), 6.96 – 7.06 (2H, m), 7.14 – 7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 – 8.00 (1H, m), 8.84 – 8.90 (1H, m).

Example 24

Compound I-76, I-77



Process 1

Potassium carbonate (27.6 g, 200.0 mmol) and methyl iodide (15.6 g, 110 mmol)

were added to a solution of 5,7-dibromo-8-hydroxyquinoline 52 (30.3 g, 100.0 mmol) in DMF (160 ml), and the mixture was stirred for 5 hours at room temperature. After water was added to the reaction mixture, precipitated crystals were collected and washed with water. The crystals were dissolved in ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and treated with active carbon. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude compound 59 (28.3.0 g, 89.3 mmol, 89 %) as colorless crystals.

Process 2

2 M potassium carbonate solution (10 ml, 20 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (350 mg, 0.3 mmol) and phenylboronic acid (1.46 g, 12 mmol) were added to a solution of compound 59 (3.17 g, 10 mmol) in toluene – methanol (100 ml – 10 ml), and the mixture was stirred for 40 hours at 110 °C. After the reaction mixture was poured into ice-water, the whole was stirred for 5 minutes, extracted with toluene, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (4:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 60 (2.0 g, 6.4 mmol, 64 %) as colorless crystals.

Process 3

Compound 60 (1.8 g, 5.7 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 5 of Example 18 to give compound 61 (1.18 g, 4.2 mmol, 74 %) as pale yellow crystals.

Process 4

Compound 61 (860 mg, 3.1 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 1 of Example 19 to give compound 62 (820 mg, 0.27 mmol, 86 %) as pale yellow crystals.

Process 5

Compound 62 (830 mg, 2.7 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 3 of Example 23 to give compound 64 (650 mg, 1.68 mmol, 62 %) as pale yellow crystals.

Process 6

1,2-Dibromoethane (12 μl, 0.15 mmol), compound 42 (578 mg, 3 mmol) and chlorotrimethylsilane (12.5 μl, 0.1 mmol) were added to a suspension of zinc (210 mg, 3.23 mmol) in THF (3 ml), and the mixture was stirred for 20 minutes and left. The liquid above the precipitated zinc was used as compound 63 for the process 7.

Process 7

Palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (26 mg, 0.1 mmol) and a solution of compound 63 in THF (2 ml) obtained by the process 6 were added to a solution of compound 64 (300 mg, 0.78 mmol) obtained by the process 5 in THF (10 ml), and the mixture was stirred for 90 minutes at 60 °C. After cooling, the reaction mixture was quenched with sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. A crude product as a yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 65 (280 mg, 0.67 mmol, 86 %) as a yellow oil.

Process 8

Compound 65 (280 mg, 0.67 mmol) was reacted in a same manner similar to the process 2 of Example 19 to give compound I-76 (91 mg, 0.23 mmol, 34 %) as pale yellow crystals.

M.p.: 101 – 103 °C Recrystallization solvent : diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{25}H_{20}FNO_3(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 74.13; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

Found. (%): C, 73.92; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J= 7.2 Hz), 4.08 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J= 7.2, 7.2 Hz), 6.90 – 7.04 (2H, m), 7.05 – 7.14 (2H, m), 7.38 – 7.50 (5H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 – 7.94 (1H, m), 8.80 – 8.84 (1H, m).

Process 9

4 N Lithium hydroxide solution (0.5 ml, 2 mmol) was added to a solution of compound I-76 (28 mg, 0.067 mmol) obtained by the process 8 in ethanol (2 ml), and the mixture was stirred for 3 hours at 70 °C. A yellow residue obtained by evaporation under reduced pressure was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. The light green crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with ethyl acetate to give crude compound I-77 (20 mg,

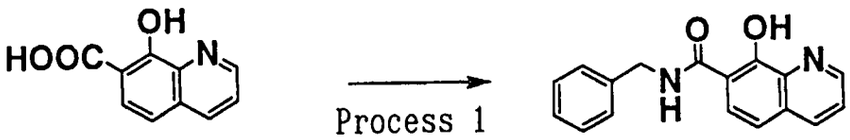
0.054 mmol, 77 %) as light green crystals.

M.p.: 221 – 224 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.20 (2H, s), 7.06 – 7.20 (2H, m), 7.22 – 7.36 (2H, m), 7.38 – 7.56 (5H, m), 7.78 (1H,s), 8.10 – 8.18 (1H, m), 8.80 – 8.12 (1H, m).

Example 25

Compound I-78



66 I-78

Process 1

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (346 mg, 1.8 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (237 mg, 1.8 mmol) were added to a suspension of compound 66 (284 mg, 1.5 mmol) in DMF (10 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Benzylamine (171 mg, 1.6 mmol) was added dropwise to the reaction mixture under ice-cooling, and the whole was stirred for 60 minutes at room temperature. Ice-water was added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue, which was recrystallized from isopropanol to give compound I-78 (160 mg, 0.57 mmol, 38 %) as pale yellow crystals.

M.p.: 125 – 127 °C Recrystallization solvent : isopropanol

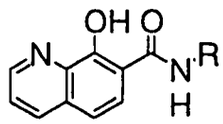
Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_2O_2$

Calcd. (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F, 6.12.

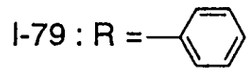
Found. (%): C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F, 5.99.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.75 (2H, s), 7.25 – 7.45 (6H, m), 7.50 – 7.58 (1H, m), 8.25 – 8.35 (3H, m), 8.80 – 8.88 (1H, m).

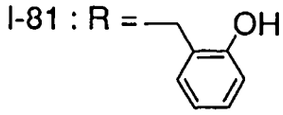
Compounds I-79 – I-82 were synthesized in a same manner similar to Example 25.



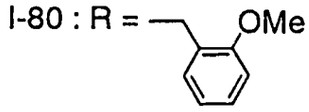
I-79 ~ I-82



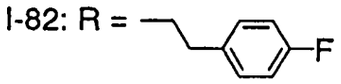
I-79 : R =



I-81 : R =



I-80 : R =



I-82: R =

Compound I-79

M.p.: 155 – 157 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}N_2O_2$

Calcd. (%): C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60.

Found. (%): C, 72.57; H, 4.43; N, 10.67.

NMR ($CDCl_3$) δ : 7.12 – 7.20 (1H, m), 7.36 – 7.48 (3H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.76 – 7.80 (2H, m), 8.20 – 8.38 (2H, m), 8.85 – 8.90 (1H, m), 9.86 – 9.96 (1H, brs).

Compound I-80

M.p.: 169 – 171 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{16}N_2O_3(DMF)_{0.12}$

Calcd. (%): C, 69.34; H, 5.37; N, 9.34.

Found. (%): C, 69.28; H, 5.18; N, 9.63.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.87 (3H, s), 4.56 – 4.6 (2H, m), 6.90 – 7.06 (2H, m), 7.24 – 7.31 (2H, m), 7.42 – 7.48 (1H, m), 7.64 – 7.70 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m), 8.36 – 8.40 (1H, m), 8.82 – 8.86 (1H, m), 9.20 – 9.30 (1H, m).

Compound I-81

M.p.: 218 – 220 °C Recrystallization solvent : chloroform

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.50 – 4.6 (2H, m), 6.75 – 6.85 (2H, m), 7.26 – 7.30 (2H, m), 7.40 – 7.48 (1H, m), 7.62 – 7.70 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m), 8.36 – 8.40 (1H, m), 8.88 – 8.96 (1H, m), 9.48 – 9.28 (1H, m), 9.60 – 9.74 (1H, brs).

Compound I-82

M.p.: 156 – 158 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_2O_2$

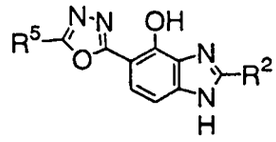
Calcd. (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F,6.12.

Found. (%): C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F,5.99.

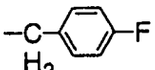
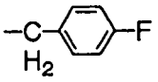
NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94 – 3.00 (2H, m), 3.74 – 3.83 (2H, m), 6.98 – 7.06 (2H, m), 7.20 – 7.28 (2H, m), 7.38 – 7.40 (1H, m), 7.50 – 7.56 (1H, m), 7.84 – 7.94 (1H, brs), 8.12 – 8.20

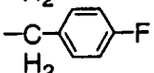
(2H, m), 8.80 – 8.86 (1H, m).

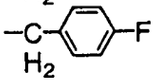
Compounds I-83 – I-104 were synthesized in a same manner similar to Example 10.

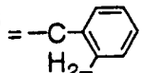


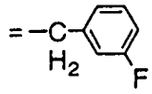
I-83 ~ I-104

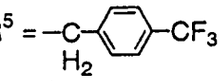
I-83: R^2 =  , R^5 = 

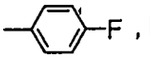
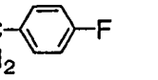
I-84: R^2 =  , R^5 = Et

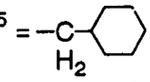
I-85: R^2 =  , R^5 = $CH(CH_3)_2$

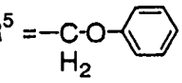
I-86: R^2 = Me, R^5 = 

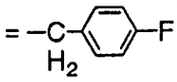
I-87: R^2 = Me, R^5 = 

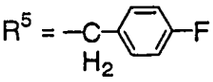
I-88: R^2 = Me, R^5 = 

I-89: R^2 =  , R^5 = 

I-90: R^2 = Me, R^5 = 

I-91: R^2 = Me, R^5 = 

I-92: R^2 = H , R^5 = 

I-93: R^2 = CF_3, R^5 = 

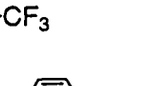
I-94: R^2 = Me , R^5 =

I-95: R^2 = Me , R^5 = 

I-96: R^2 = Me , R^5 =

I-97: R^2 = Me , R^5 =

I-98: R^2 = Et , R^5 =

I-99: R^2 = *n*-propyl , R^5 = 

I-100 R^2 = isobutyl , R^5 =

I-101 R^2 = isopropyl , R^5 =

I-102 R^2 = CH_2CO_2Et , R^5 =

I-103 R^2 = $CH_2CH_2CO_2Et$, R^5 = 

I-104 R^2 = $CH_2CH_2CO_2H$, R^5 = 

Compound I-83

M.p.: 220 – 224 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{23}H_{16}F_2N_4O_2 \cdot 2H_2O$

Calcd. (%): C, 60.79; H, 4.44; N, 12.33; F, 8.36.

Found. (%): C, 60.33; H, 3.66; N, 12.02; F, 8.04.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.35 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.17 – 7.24 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 – 7.48 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Compound I-84

M.p.: 253 – 258 °C Recrystallization solvent:ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_4O_2$.

Calcd. (%): C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

Found. (%): C, 47.67; H, 4.18; F, 5.21; N, 12.31.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.08 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.24 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.43 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-85

M.p.: 242 – 246 °C Recrystallization solvent: isopropanol

Elemental analysis for $C_{19}H_{17}FN_4O_2$. $0.5H_2O$

Calcd. (%): C, 63.15; H, 5.02; F, 5.26; N, 15.50.

Found. (%): C, 63.27; H, 4.85; F, 5.14; N, 15.36.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.38 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.30 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 4.27 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, dd, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 9.0, 5.7 Hz), 7.61(1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-86

M.p.: 239 – 241 °C Recrystallization solvent : diisopropyl ether

Elemental analysis for $C_{17}H_{13}FN_4O_2.(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 61.93; H, 4.16; N, 16.99; F, 5.76.

Found. (%): C, 61.94; H, 3.91; N, 16.85; F, 5.67

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.18 – 7.29 (2H, m), 7.36 – 7.51 (3H, m), 12.51 (1H, br).

Compound I-87

M.p.: 283 – 284 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{13}FN_4O_2(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 62.27; H, 4.12; N, 17.09; F, 5.79.

Found. (%): C, 62.14; H, 3.85; N, 17.02; F, 5.67

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.09 – 7.19 (2H, m), 7.24 – 7.31 (2H, m), 7.40 – 7.49 (2H, m), 12.61 (1H, br).

Compound I-88

M.p.: 275 – 276 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{13}F3N_4O_2$

Calcd. (%): C, 57.76; H, 3.50; N, 14.97; F, 15.23

Found. (%): C, 57.71; H, 3.27; N, 15.00; F, 15.31

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.05 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.76 (2H, d, J= 8.1 Hz), 12.53 (1H, s).

Compound I-89

M.p.: 294 – 298 °C Recrystallization solvent : isopropanol

Elemental analysis for $C_{22}H_{14}F_2N_4O_2$.

Calcd. (%): C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86.

Found. (%): C, 54.37; H, 3.46; F, 8.40; N, 10.91.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.42 (2H, s), 7.19 – 7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.45 – 7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.29 (2H, dd, J= 9.0, 5.4 Hz).

Compound I-90

M.p.: 252 – 254 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for: $C_{17}H_{20}N_4O_2.(H_2O)_{0.3}$

Calcd. (%): C, 64.25; H, 6.53; N, 17.63.

Found. (%): C, 64.02; H, 6.14; N, 17.53.

NMR (CD_3OD) δ : 1.06 – 1.36 (5H, m), 1.67 – 1.96 (6H, m), 2.86 (2H, d, J= 6.9 Hz), 4.91 (3H, s), 7.14 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Compound I-91

M.p.: 212 – 214 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}N_4O_3.(H_2O)_{0.4}$

Calcd. (%): C, 61.93; H, 4.53; N, 17.00.

Found. (%): C, 61.66; H, 4.10; N, 16.89.

NMR (CD_3OD) δ : 2.53 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.99 – 7.04 (1H, m), 7.08 – 7.15 (3H, m), 7.30 – 7.35 (2H, m), 7.58 (1H,d, J= 8.7 Hz).

Compound I-92

M.p.: 249 – 252 °C Recrystallization solvent : methanol – acetonitrile – water

Elemental analysis for $C_{16}H_{11}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 61.93; H, 3.57; N, 18.06; F, 6.12.
Found. (%): C, 61.58; H, 3.61; N, 18.04; F, 6.01.
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.68 (1H, s), 10.85 (1H, brs).
IR (KBr) : 3427, 1639 cm^{-1}.

Compound I-93
M.p.: 279 – 281 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate
Elemental analysis for $C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$
Calcd. (%): C, 53.98; H, 2.66; N, 14.81; F, 20.09.
Found. (%): C, 53.93; H, 2.57; N, 14.83; F, 19.80.
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.40 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.09 (1H, brs), 14.36 (1H, brs).
IR (KBr) : 3400, 1644 cm^{-1}.

Compound I-94
M.p.: 119 – 121 °C Recrystallization solvent : ethanol
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}N_4O_2$
Calcd. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.
Found. (%): C, 63.81; H, 5.49; N, 15.71.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.43 (1H, m), 12.58 (1H, brs).

Compound I-95
M.p.: 222 – 224 °C Recrystallization solvent : ethanol
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}N_4O_2$
Calcd. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.
Found. (%): C, 66.77; H, 4.95; N, 17.28.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.16 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.50 (1H, brs).

Compound I-96
M.p.: 257 – 259 °C Recrystallization solvent : ethanol
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}N_4O_2$
Calcd. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.
Found. (%): C, 66.27; H, 4.86; N, 17.17.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.29 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.05 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.18 (2H, d, J= 7.8 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J= 7.8 Hz), 12.52 (1H, brs).

Compound I-97

M.p.: 250 – 252 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{15}H_{12}N_4O_2S$

Calcd. (%): C, 57.68; H, 3.87; N, 17.94; S, 10.27.

Found. (%): C, 57.54; H, 3.76; N, 17.79; S, 10.19.

NMR (CD_3OD) δ : 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.10 (1H, brs), 7.13 – 7.15 (1H, m), 7.37 – 7.38 (1H, m), 7.42 – 7.35 (1H, m), 7.53 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Compound I-98

M.p.: 202 – 205 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 63.90; H, 4.47; N, 16.56; F, 5.62.

Found. (%): C, 64.08; H, 4.08; N, 16.55; F, 5.59.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (3H, t, J= 7.6 Hz), 3.00 (2H, q, J= 7.6 Hz), 4.28 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.35 (2H, m), 7.51 (1H, d, J= 8.5 Hz).

Compound I-99

M.p.: 214 – 216 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

Found. (%): C, 62.76; H, 4.55; N, 15.34; F, 5.17.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.04 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.91 (2H, m, J= 7.5 Hz), 2.93(2H, t, J= 7.6 Hz),4.27 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 8.6 Hz).

Compound I-100

M.p.: 224 – 226 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 65.56; H, 5.23; N, 15.29; F, 5.19.

Found. (%): C, 65.49; H, 5.08; N, 15.20; F, 5.18.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02 (6H, d, J= 6.7 Hz), 2.26 (1H, m, J= 6.7 Hz), 2.82 (2H, d, J= 7.3 Hz),4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, J= 8.5 Hz).

Compound I-101

M.p.: 221 – 223 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

Found. (%): C, 64.68; H, 4.70; N, 15.87; F, 5.26.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (6H, d, J= 7.0 Hz), 3.28 (1H, m, J= 7.0 Hz), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.24 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J= 8.5, 0.6 Hz).

Compound I-102

M.p.: 98 – 100 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{20}H_{17}FN_4O_4$

Calcd. (%): C, 60.60; H, 4.32; N, 14.13; F, 4.79.

Found. (%): C, 59.53; H, 4.19; N, 13.63; F, 4.68.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34 (3H, t, J= 7.1 Hz), 4.12(2H, s), 4.28 (2H, s), 4.29 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.07 (2H, m), 7.20 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.54 (1H, d, J= 9.5 Hz).

Compound I-103

M.p.: 179 – 181 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{21}H_{19}FN_4O_4$

Calcd. (%): C, 61.46; H, 4.67; N, 13.65; F, 4.63.

Found. (%): C, 60.98; H, 4.44; N, 13.49; F, 4.51.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.91 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.20 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.27(2H, s), 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, J= 8.5 Hz).

Compound I-104

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}FN_4O_4$

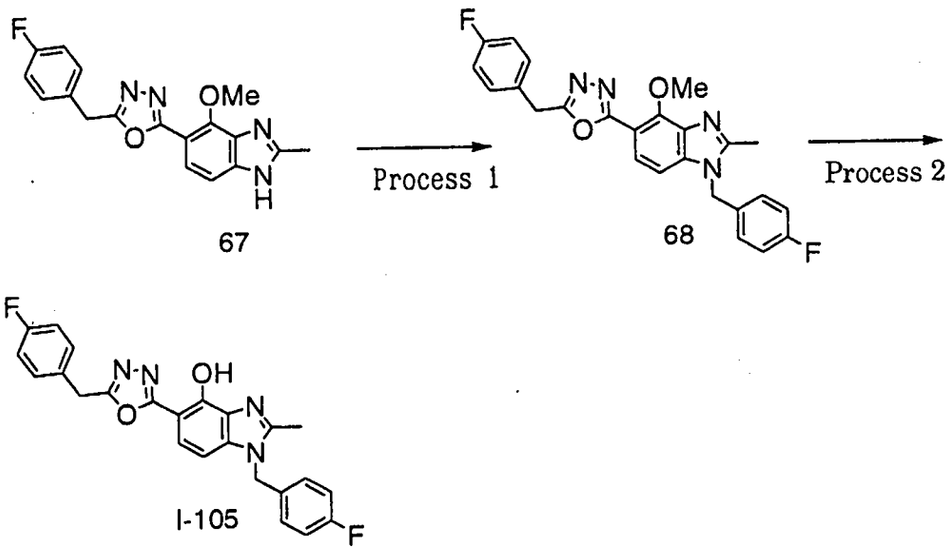
Calcd. (%): C, 59.69; H, 3.95; N, 14.65; F, 4.97.

Found. (%): C, 58.72; H, 3.73; N, 14.33; F, 4.78.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.21 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, m), 7.17 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.40 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J= 8.4, 0.7 Hz).

Example 26

Compound I-105



Process 1

Sodium hydride (60 %, 68 mg, 1.70 mmol) and 4-fluorobenzylbromide (319 mg, 1.70 mmol) were added to a solution of compound 67 (440 mg, 1.30 mmol) in THF (4 ml) – DMF (1 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hour under ice-cooling and for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from ethyl acetate. Compound 68 (191 mg, 0.430 mmol, 33 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.57 (3H, s), 4.26(2H, s), 4.41 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01–7.06 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 9.0, 5.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Process 2

Compound I-105 was synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 244 – 246 °C Recrystallization solvent : methanol

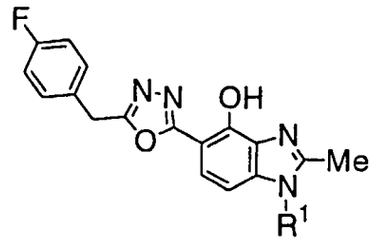
Elemental analysis for $C_{24}H_{18}F_2N_4O_2$.

Calcd. (%): C, 66.66; H, 4.20; F, 8.79; N, 12.96.

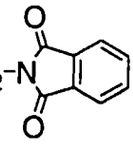
Found. (%): C, 66.57; H, 4.13; F, 8.57; N, 12.92.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.48 (2H,s), 7.13 – 7.20 (6H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compounds I-106 – I-121 were synthesized in a same manner similar to Example 26.



I-106 ~ I-121

I-106: R^1 = *n*-propyl
I-107: R^1 = isopropyl
I-108: R^1 = Me
I-109: R^1 = CH_2OEt
I-110: R^1 = isobutyl
I-111: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CO_2Et$
I-112: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CO_2H$
I-113: R^1 = CH_2CO_2Et
I-114: R^1 = CH_2CO_2H
I-115: R^1 = CH_2CONH_2
I-116: R^1 = $CH_2CONHEt$
I-117: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CONH_2$
I-118: R^1 = $CH_2CH_2CH_2OCH_2CH{=}CH_2$
I-119: R^1 = $CH_2CH_2CH_2OH$
I-120: R^1 = 
I-121: R^1 = $CONMe_2$

Compound I-106

M.p.: 165 – 166 °C Recrystallization solvent : ethanol – diethyl ether

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

Found. (%): C, 65.70; H, 5.19; F, 5.05; N, 15.27.

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.73 (2H, sextet, J= 7.2 Hz), 2.58 (3H, s), 4.14 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 7.16 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.7 Hz).

Compound I-107

M.p.: 177 – 178 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate – hexanhexane

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

Found. (%): C, 65.59; H, 5.19; F, 4.96; N, 15.22.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.55 (6H, d, J= 6.9 Hz), 2.58 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.74 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.29 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.48 (2H, dd, J= 8.4, 5.4 Hz), 7.48

(1H, d, J= 8.4 Hz).

Compound I-108

M.p.: 240 – 243 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_4O_2$

Calcd. (%): C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

Found. (%): C, 63.63; H, 4.50; F, 5.46; N, 16.33.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.14 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J= 9.0, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Compound I-109

M.p.: 195 – 197 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_3$

Calcd. (%): C, 62.82; H, 5.01; F, 4.97; N, 14.65.

Found. (%): C, 62.64; H, 5.00; F, 4.83; N, 14.52.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.17 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.68 (3H, s), 3.46 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.37 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J= 8.7 Hz).

Compound I-110

M.p.: 203 – 205 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{21}H_{21}FN_4O_2.0.5H_2O$

Calcd. (%): C, 65.07; H, 5.67; F, 4.90; N, 14.45.

Found. (%): C, 65.06; H, 5.52; F, 4.69; N, 14.42.

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.96 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.20 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.88 (2H, d, J= 7.5 Hz), 4.37 (2H, s), 6.87 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.49 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Compound I-111

M.p.: 154 – 156 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{23}H_{23}FN_4O_4.1.1H_2O$

Calcd. (%): C, 60.28; H, 5.54; F, 4.15; N, 12.23.

Found. (%): C, 59.97; H, 5.08; F, 4.37; N, 12.10.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.10 (2H, quint, J= 7.1 Hz), 2.36 (2H, t, J= 6.7 Hz), 2.62 (3H, s), 4.15 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.17 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 6.94 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.34 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, J= 8.7 Hz).

Compound I-112

M.p.: 219 – 221 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{21}H_{19}FN_4O_4$.

Calcd. (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

Found. (%): C, 61.38; H, 4.57; F, 4.43; N, 13.59.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.92 (2H, quint, J = 7.3 Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.37 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-113

M.p.: 246 – 248 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{21}H_{19}FN_4O_4$.

Calcd. (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

Found. (%): C, 61.26; H, 4.58; F, 4.45; N, 13.52.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.51 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Compound I-114

M.p.: 291 – 292 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{19}H_{16}FN_4O_4.1.4H_2O$

Calcd. (%): C, 55.99; H, 4.40; F, 4.66; N, 13.75.

Found. (%): C, 55.69; H, 4.10; F, 4.45; N, 13.49.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-115

M.p.: 292 – 297 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{19}H_{16}FN_5O_3.1.0H_2O$

Calcd. (%): C, 57.14; H, 4.54; F, 4.76; N, 17.54.

Found. (%): C, 56.99; H, 4.22; F, 5.04; N, 17.49.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, brs), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, brs).

Compound I-116

M.p.: 292 – 295 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{21}H_{20}FN_5O_3.0.8H_2O$

Calcd. (%): C, 59.51; H, 5.14; F, 4.48; N, 16.52.

Found. (%): C, 59.56; H, 4.73; F, 4.31; N, 16.69.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.48 (3H, s), 3.07 – 3.16 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.3 Hz).

Compound I-117

M.p.: 270 – 272 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{21}H_{20}FN_5O_3.0.2H_2O$

Calcd. (%): C, 61.07; H, 4.98; F, 4.60; N, 16.96.

Found. (%): C, 61.15; H, 4.87; F, 4.44; N, 16.74.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.91 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.11 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 6.81 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Compound I-118

M.p.: 128 – 130 °C Recrystallization solvent : ethanol – diethyl ether

Elemental analysis for $C_{23}H_{23}FN_4O_3$.

Calcd. (%): C, 65.39; H, 5.49; F, 4.50; N, 13.26.

Found. (%): C, 65.36; H, 5.34; F, 4.38; N, 13.19.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.06 (2H, quint, J = 6.1 Hz), 2.64 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 – 3.95 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.27 (2H, s), 5.19 – 5.32 (2H, m), 5.87 – 5.97 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 – 7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-119

M.p.: 146 – 148 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}FN_4O_3.1.2H_2O$

Calcd. (%): C, 59.46; H, 5.34; F, 4.70; N, 13.87.

Found. (%): C, 59.69; H, 5.45; F, 4.66; N, 12.92.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.04 (2H, quint, J = 6.2 Hz), 2.66 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 – 7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compound I-120

M.p.: 246 – 247 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{28}H_{22}FN_5O_4$

Calcd. (%): C, 65.75; H, 4.34; F, 3.71; N, 13.69.

Found. (%): C, 65.66; H, 4.34; F, 3.69; N, 13.69.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.08 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.55 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 – 7.85 (4H, m).

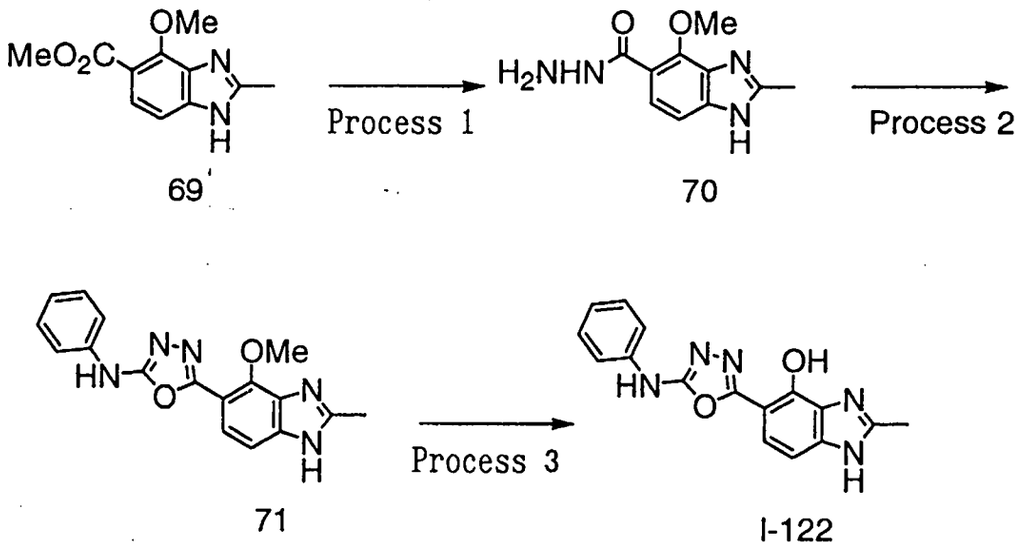
Compound I-121

M.p.: 245 – 249 °C Recrystallization solvent: ethanol – ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$ – CD_3OD) δ : 2.67 (3H, s), 2.82 – 3.35 (6H, brs), 4.29 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Example 27

Compound I-122



Process 1

Hydrazine monohydrate (16.3 ml) was added to a solution of compound 69 (5.97 g, 27.1 mmol) in ethanol (81 ml), and the mixture was refluxed for 2 hours. Hydrazine monohydrate (16.3 ml) was added to the reaction mixture and refluxed for 3 hours. Removal of solvent under reduced pressure gave a dark brown crystalline residue, which was washed with isopropanol to give compound 70 (5.28 g, 24.0 mmol, 88 %) as pale brown crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.49 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.14 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

Process 2

Phenyl isothiocyanate (92 mg, 0.681 mmol) was added to a solution of compound 70 (150 mg, 0.681 mmol) in toluene (3 ml) – THF (3 ml) – DMF (3 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes at 80 °C. Dicyclohexylcarbodiimide (155 mg, 0.749 mmol) was added to the reaction mixture and the whole was stirred for 16 hours at 80 °C. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with chloroform – methanol (9: 1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from isopropanol to give compound 71 (143 mg, 0.445 mmol, 65 %) as colorless crystals.

M.p.: 231.5 – 233 °C Recrystallization solvent : isopropanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}N_5O_2$

Calcd. (%): C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79.

Found. (%): C, 63.18; H, 4.67; N, 21.35.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 4.32 (3H, brs), 6.98 – 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.34 – 7.39 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.57 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

Process 3

Compound I-122 (75 mg, 0.244 mmol) was synthesized as colorless crystals from compound 71 (358 mg, 1.11 mmol, 22 %) in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: >300 °C Recrystallization solvent : methanol

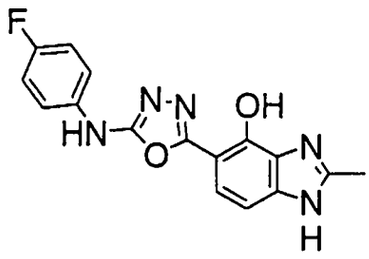
Elemental analysis for $C_{16}H_{13}N_5O_2.(H_2O)_{0.5}$

Calcd. (%): C, 60.75; H, 4.46; N, 22.14.

Found. (%): C, 60.55; H, 4.49; N, 21.77.

NMR (CD_3OD) δ : 2.61 (3H, s), 7.05 – 7.16 (2H, m), 7.36 – 7.41 (2H, m), 7.50 – 7.58 (3H, m).

Compound I-123 was synthesized in a same manner similar to Example 27.



I-123

Compound I-123

M.p.: >300 °C Recrystallization solvent : methanol

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}NF_5O_2.(H_2O)_{1.0}$

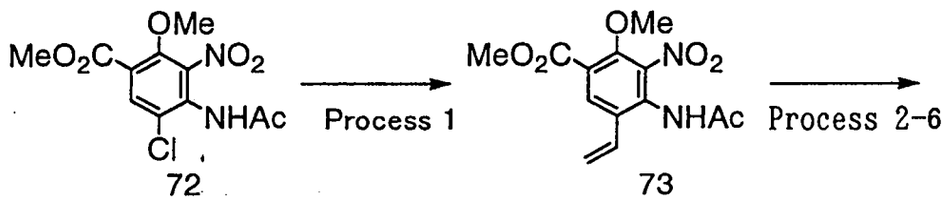
Calcd. (%): C, 55.98; H, 4.11; N, 20.40; F, 5.53.

Found. (%): C, 56.01; H, 4.23; N, 20.16; F, 5.31.

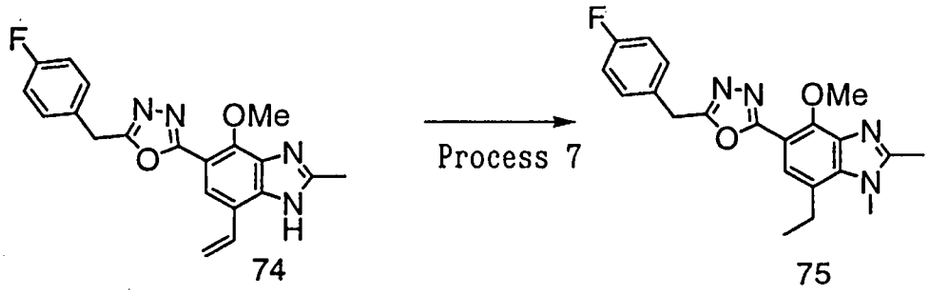
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.57 (3H, s), 7.18 – 7.26 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 – 7.67 (2H, m), 10.81 (1H, brs).

Example 28

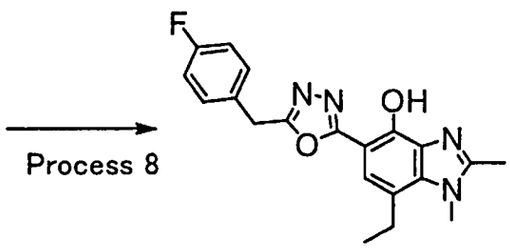
Compound I-124



72 73



74 75



I-124

Process 1

A solution of tri-*tert*-butylphosphine (133 mg, 0.605 mmol) in dioxane (6 ml) and tributylvinylstannane (3.15 ml, 10.5 mmol) were added to a suspension of compound 72 (3.03 g, 10.0 mmol), cesium fluoride (3.45 g, 22.7 mmol) and tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0) (137 mg, 0.150 mmol) in dioxane (6 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 24 hours at 100 °C. The reaction mixture was filtered through silica gel and a remained residue was washed with ethyl acetate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 73 (419 mg, 14 %) as yellow crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.13 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.57 (1H, d, J= 10.8 Hz), 5.92 (1H, d, J= 17.4 Hz), 6.57 (1H, d, J= 10.8, 17.4 Hz), 8.25 (1H, s).

Process 2 – 6

Compound 74 was synthesized in a same manner similar to Example 3 and 9.

Process 7

A suspension of compound 74 (153 mg, 0.420 mmol) and 10 % palladium carbon (16.4 mg) in methanol (5 ml) was stirred under 1 atm of hydrogen atmosphere for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered, evaporated under reduced pressure, and subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate – methanol (30:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 75 (111 mg, 72 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34 (3H, t, J= 7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 3.03 (2H, q, J= 7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.54 (1H, s).

Process 8

Compound I-124 (71 mg, 64 %) was synthesized as colorless crystals from compound 75 (111 mg, 0.303 mmol) in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 181 – 182 °C Recrystallization solvent : acetonitrile

Elemental analysis for $C_{19}H_{17}FN_4O_2$

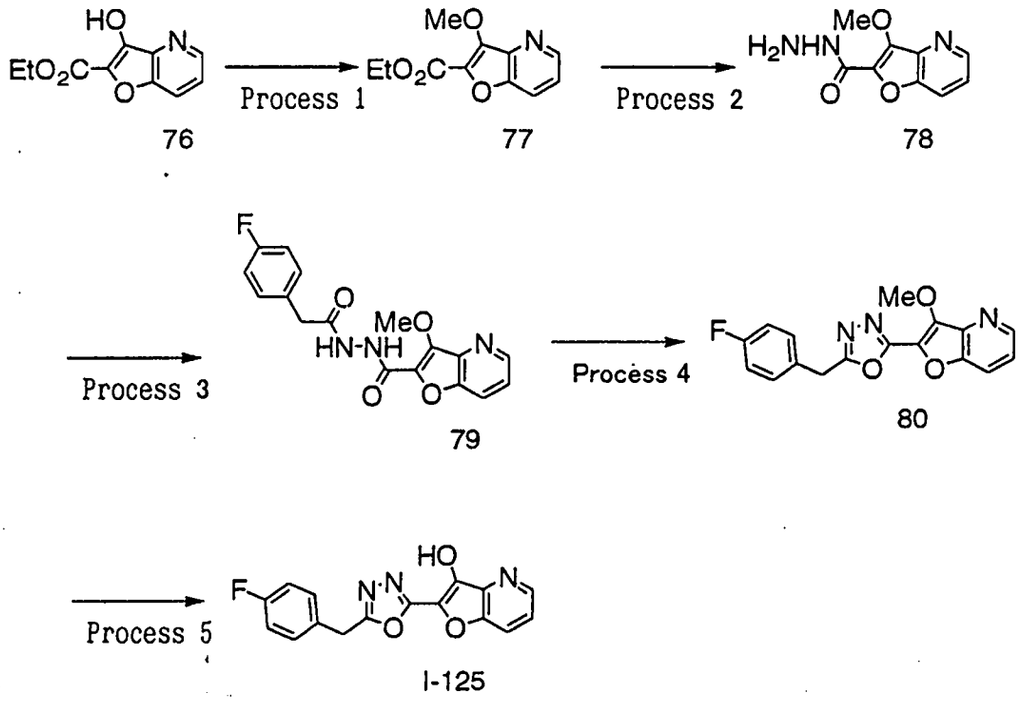
Calcd. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

Found. (%): C, 65.15; H, 5.01; N, 15.32; F, 5.13.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.26 (3H; t, J= 7.4 Hz), 2.54 (3H, s), 3.02 (2H, q, J= 7.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.44 (2H, m), 10.39 (1H, brs).
IR (KBr) : 3421, 1621 cm^{-1}.

Example 29

Compound I-125



Process 1

Methyl iodide was added (3.50 ml, 56.2 mmol) to a suspension of compound 76 (3.85 g, 18.6 mmol) described in the literature (J. Heterocycl. Chem., 23, 665 – 668, (1986)) and potassium carbonate (5.14 g, 37.2 mmol) in acetone – DMF (4:1 v/v, 75 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 2 hours. After the reaction reaction mixture was neutralized with 2 N hydrochloric acid under ice-cooling, and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from diisopropyl ether – hexane to give compound 77 (2.45 g, 60 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J= 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.57 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J= 4.5, 8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J= 1.2, 8.7 Hz), 8.61 (1H, dd, J= 1.2, 4.5 Hz).

Process 2

Hydrazine monohydrate (5 ml) was added to a solution of compound 77 (2.37 g, 10.7 mmol) in ethanol (25 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 1 hour. After the reaction mixture was cooled to 0 °C, precipitated crystals were collected and washed with ethanol to give compound 78 (1.59 g, 72 %) as colorless crystals.

Process 3

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.66 g, 8.66 mmol) was added to a suspension of compound 78 (1.59 g, 7.67 mmol), *p*-fluorophenylacetic acid (1.33 g, 8.46 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (203 mg, 1.50 mmol) in THF – DMF (4:1 v/v, 37.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. Water (75 ml) was added dropwise to the reaction mixture at room temperature. After water (75 ml) was added under ice-cooling, precipitated crystals were collected and washed with water to give compound 79 (2.36 g, 90 %) as colorless crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.55 (2H, s), 4.42 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 4.7, 8.6 Hz), 8.11 (1H, dd, J= 1.2, 8.7 Hz), 8.65 (1H, dd, J= 1.2, 4.7 Hz), 9.96 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

Process 4

A mixture of compound 79 (314 mg, 0.915 mmol) and phosphorus oxychloride (3 ml) was refluxed for 3 hours. Removal of an excess of phosphorus oxychloride under reduced pressure gave the residue, which was added ice-water and neutralized with 1 N sodium hydroxide solution. Precipitated crystals were collected, washed with water and recrystallized from ethyl acetate to give compound 80 (205 mg, 69 %) as pale brown crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.30 (2H, s), 4.57 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.62 (1H, m).

Process 5

Compound I-125 (82 %) was synthesized as a colorless crystal in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 220 – 223 °C Recrystallization solvent : acetonitrile

Elemental analysis for $C_{16}H_{10}FN_3O_3$

Calcd. (%): C, 61.74; H, 3.24; N, 13.50; F, 6.10.

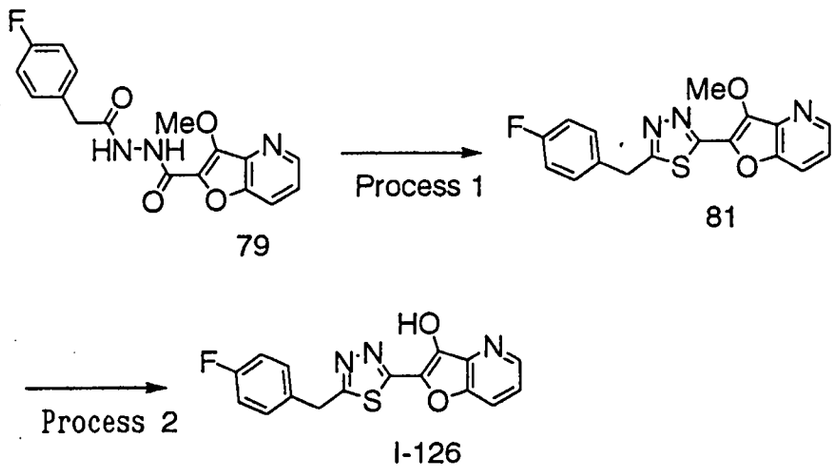
Found. (%): C, 61.73; H, 2.92; N, 13.51; F, 5.92.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 4.5, 8.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 1.2, 4.5 Hz), 11.71 (1H, brs).

IR (KBr) : 3431, 1651 cm^{-1}.

Example 30

Compound I-126



Process 1

Lawesson's reagent (1.20 g, 2.82 mmol) was added to a suspension of compound 79 (482 mg, 1.40 mmol) in toluene (10 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 1 hour. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with chloroform – methanol (50:1 v/v) were concentrated under reduced pressure. The crystalline residue was recrystallized from ethyl acetate – hexane to give compound 81 (383 mg, 88 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.49 (2H, s), 4.55 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 4.7, 8.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 1.2, 4.7 Hz).

Process 2

Compound I-126 (86 %) was synthesized as pale brown crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 261 – 265 °C Recrystallization solvent: DMF – ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{16}H_{10}FN_3O_2S$

Calcd. (%): C, 58.71; H, 3.08; N, 12.84; F, 5.80; S, 9.80.

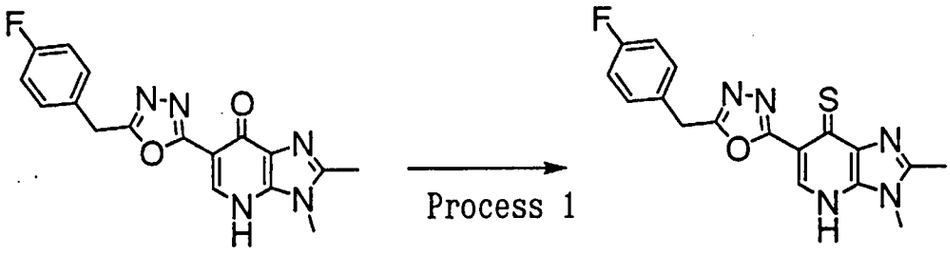
Found. (%): C, 58.47; H, 2.88; N, 12.75; F, 5.59; S, 9.54.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.54 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J= 4.7, 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J= 1.2, 8.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J= 1.2, 4.7 Hz), 12.05 (1H, brs).

IR (KBr) : 3448, 1637 cm^{-1}.

Example 31

Compound I-127



I-62 I-127

Process 1

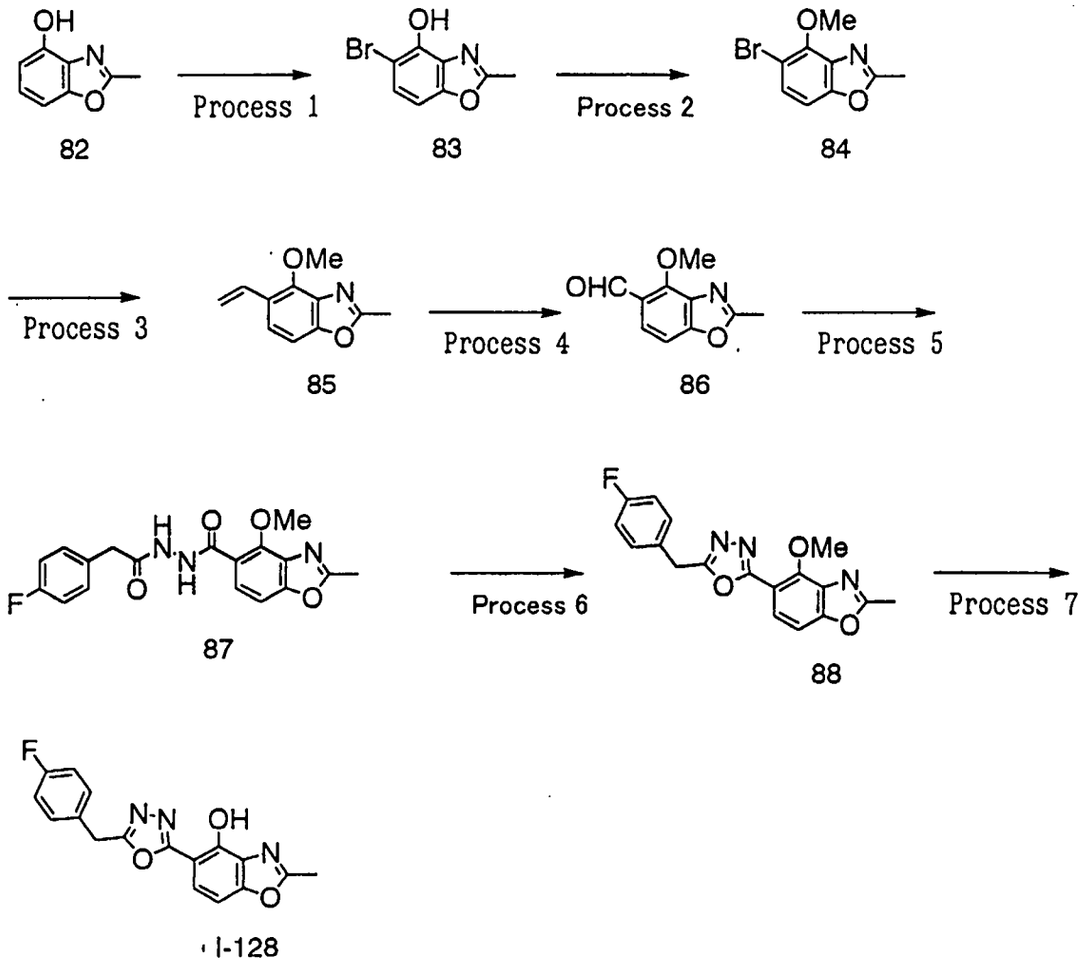
Phosphorus pentasulfide (282 mg, 1.27 mmol) was added to a suspension of compound I-62 (393 mg, 1.16 mmol) in pyridine (4 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 6 hours. Water (12 ml) and 2 N hydrochloric acid (4 ml) were added to the reaction mixture under ice-cooling. Precipitated crystals were collected, washed with water and recrystallized from DMF to give compound I-127 (111 mg, 27 %) as colorless crystals.

M.p.: >300 °C Recrystallization solvent: DMF

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.42 (2H, m), 9.21 (1H, s), 14.37 (1H, brs).

Example 32

Compound I-128



Process 1

A solution of diisopropylamine (0.36 ml, 2.57 mmol) and *N*-bromosuccinimide (4.57 g, 25.7 mmol) in dichloromethane (150 ml) was added to a solution of 4-hydroxy-2-methylbenzoxazole 82 (3.83 g, 25.7 mmol) in dichloromethane (85 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Water and 10 % hydrochloric acid were added to the reaction mixture and the whole was extracted with chloroform. The organic layer was washed with 10 % hydrochloric acid, 5 % sodium sulfite solution and brine, and dried over magnesium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with hexane – diisopropyl ether (1:1) to give crude compound 83 (4.83 g) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.71 (3H, s), 6.97 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.4 Hz), 9.39 (1H, brs).

Process 2

Potassium carbonate (3.68 g, 26.7 mmol) and methyl iodide (1.91 ml, 30.8 mmol)

were added to a solution of compound 83 (4.67 g, 20.5 mmol) in DMF (40 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Water and 10 % hydrochloric acid were added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 10 % hydrochloric acid, 5 % sodium sulfite solution and brine, and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (5:1 v/v) were concentrated under reduced to give compound 84 (3.46 g, 70 %) as a colorless oil.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.62 (3H, s), 4.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Process 3

A solution of compound 84 (740 mg, 3.06 mmol) in dioxane (8 ml), a solution of tri-*tert*-butylphosphine (37 mg, 0.183 mmol) in dioxane (4 ml) and tributylvinylstannane (0.98 ml, 3.36 mmol) were added to a mixture of cesium fluoride (1.02 g, 6.73 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (42 mg, 0.0459 mmol), and the mixture was stirred for 15 hours at 80 °C under argon atmosphere. After diisopropyl ether was added to the reaction mixture and insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (8:1 v/v) were concentrated under reduced to give compound 85 (260 mg, 45 %) as a colorless oil.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.60 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.24 (1H, dd, J = 11.4, 1.5 Hz), 5.68 (1H, dd, J = 17.7, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 17.7, 11.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Process 4

Trimethylamine *N*-oxide dihydrate (191 mg, 1.72 mmol), water (0.4 ml) and 5 % osmium tetroxide solution (0.40 ml, 0.0782 mmol) were added to a solution of compound 85 (296 mg, 1.56 mmol) in THF (8 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. 5 % Sodium thiosulfate was added to the reaction mixture and the whole was stirred for 15 minutes at room temperature and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 10 % hydrochloric acid, saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave diol intermediate (320 mg) as a brown

oil. A solution of sodium periodate (362 mg, 1.69 mmol) in water (3 ml) was added to a solution of diol intermediate (315 mg, 1.41 mmol) in THF (12 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 2 hours. Water was added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave compound 86 (245 mg, 82 %) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.64 (3H, s), 4.49 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J= 8.4, 0.9 Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.4 Hz), 10.47 (1H, d, J= 0.9 Hz).

Process 5

2-Methyl-2-butene (4 ml), a solution of sodium chlorite (590 mg, 6.53 mmol) in water (6 ml) and sodium dihydrogen phosphate dihydrate (783 mg, 5.02 mmol) were added to a solution of compound 86 (240 mg, 1.26 mmol) in methanol (5 ml) – dioxane (5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 6 hours. The reaction mixture was quenched with 5 % sodium thiosulfate solution, stirred for 10 minutes at room temperature, acidified with 5 % citric acid solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave carboxylic acid intermediate (264 mg). Compound 87 (330 mg, 74 %) was synthesized as colorless crystals from the carboxylic acid intermediate (264 mg, 1.26 mmol) in a same manner similar to the process 2 of Example 9.

Process 6

Compound 88 (128 mg, 77 %) was synthesized as colorless crystals from compound 87 (176 mg, 0.493 mmol) in a same manner similar to the process 3 of Example.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.64 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.41 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.79 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Process 7

Compound I-128 (79 mg, 67 %) was synthesized as colorless crystals from compound 88 (123 mg, 0.362 mmol) in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 178 – 179 °C Recrystallization solvent: chloroform – ethanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}FN_3O_3$

Calcd. (%): C, 62.77; H, 3.72; N, 12.92; F, 5.84.

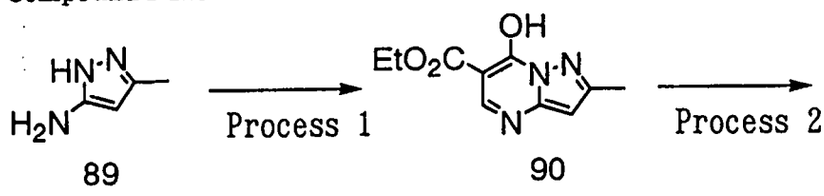
Found. (%): C, 62.71; H, 3.62; N, 12.88; F, 5.72.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.66 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.11 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.35 (2H, m), 7.62 (1H, d, J= 8.7 Hz), 10.73 (1H, brs).

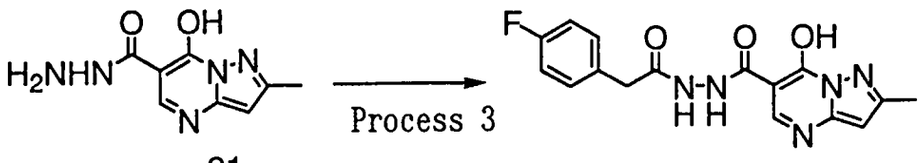
IR (KBr): 3431, 1649, 1612, 1549, 1518, 1489, 1381, 1232 cm^{-1}.

Example 33

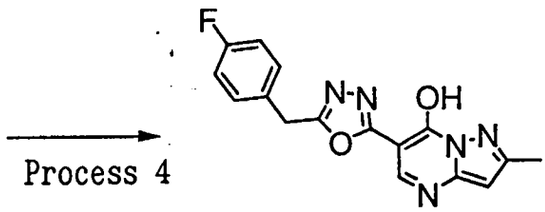
Compound I-129



89 90



91 92



I-129

Process 1

Diethyl ethoxymethylenemalonate (47.0 ml, 230 mmol) was added to a solution of compound 89 (22.4 g, 231 mmol) in acetic acid (200 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 2 hours. After cooling to 0 °C, precipitated crystals were collected and washed with ethanol and diethyl ether to give compound 90 (34.4 g, 67 %) as colorless crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.27 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 4.22 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.12 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.94 (1H, brs).

Process 2

A mixture of compound 90 (2.00 g, 10.7 mmol) and hydrazine monohydrate (2 ml)

was refluxed for 15 hours. After water (8 ml) was added to the reaction mixture under ice-cooling, precipitated crystals were collected and washed with water and diethyl ether to give compound 91 (1.27 g, 68 %) as colorless crystals.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.30 (3H, s), 6.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.83 (1H, brs).

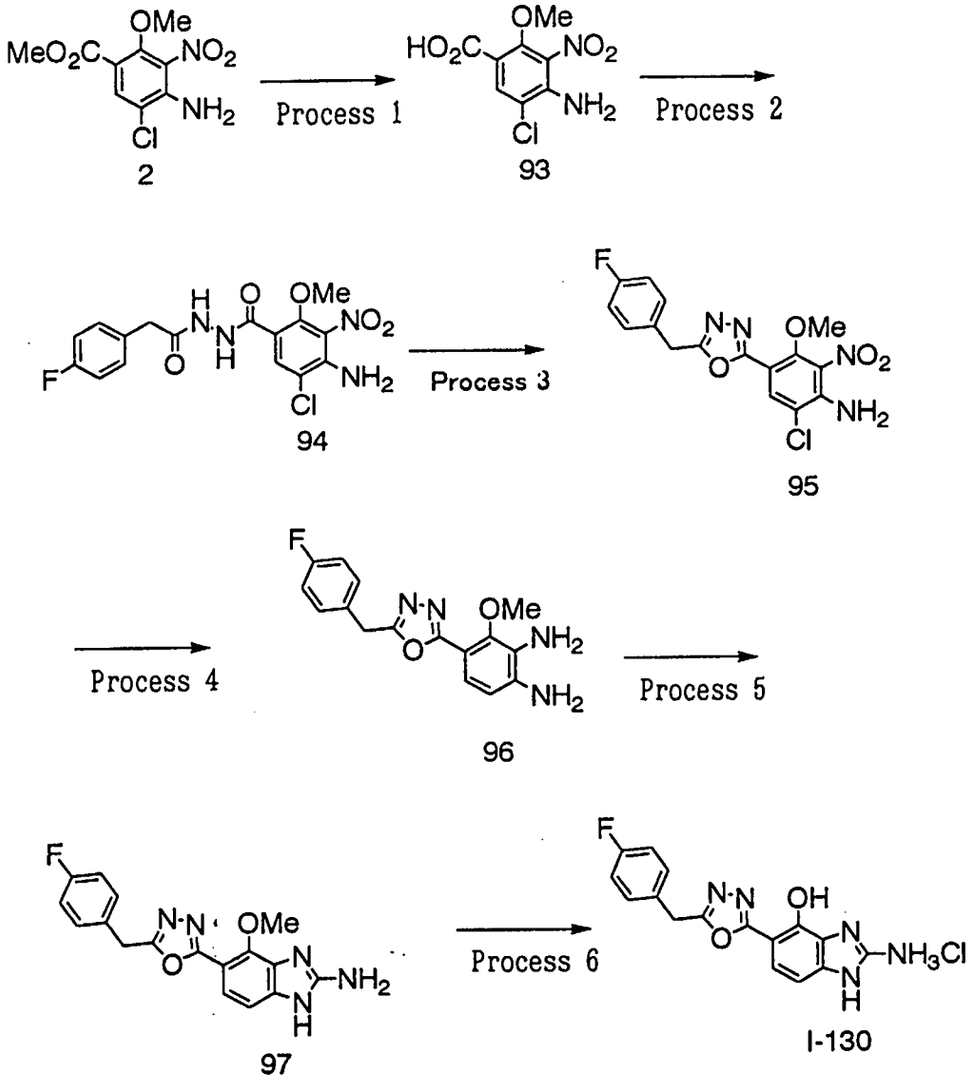
Process 3

Crude compound 92 was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 3 of Example 29.

Process 4

Compound I-129 (9 % overall yield) was synthesized as pale brown crystals from compound 91 in a same manner similar to the process 1 of Example 4. M.p.: >300 °C
Recrystallization solvent : acetonitrile – methanol
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.32 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.57 (1H, s), 13.14 (1H, brs).
IR (KBr): 3427, 1674 cm^{-1}.

Example 34
Compound I-130



Process 1

1 N Sodium hydroxide solution (10 ml) was added to a solution of compound 2 (2.00 g, 7.67 mmol) in ethanol (10 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 50 minutes at 50 °C. The reaction mixture was neutralized with 2 N hydrochloric acid under ice-cooling and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine (40 ml) and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 93 (1.95 g).

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.03 (3H, s), 5.87 (2H, brs), 8.17 (1H, s).

Process 2

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.68 g, 8.76 mmol) was added to a solution of compound 93 (1.95 g), *p*-fluorophenylacetic hydrazide

(1.48 g, 8.80 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (213 mg, 1.58 mmol) in DMF (20 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. Water (180 ml) was added dropwise to the reaction mixture at room temperature. After ice-cooling, precipitated crystals were collected and washed with water and diethyl ether to give compound 94 (3.04 g, 100 % from compound 2) as yellow crystals.
NMR (DMSO-d_6) δ : 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.59 (2H, brs), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.56 (1H, s), 10.09 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

Process 3

Compound 95 (72 %) was synthesized as yellow crystals in a same manner similar to the process 3 of Example 9.

Process 4

A suspension of compound 95 (2.12 g, 5.60 mmol), 10 % palladium carbon (402 mg) and triethylamine (8 ml) in methanol (80 ml) was stirred under 4 atm of hydrogen atmosphere for 15 hours. The reaction mixture was filtered, evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water (20 ml) and brine (20 ml), and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethyl acetate – hexane to give compound 96 (1.54 g, 88 %) as colorless crystals.
NMR ($CDCl_3$) δ : 3.55 (4H, br), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (2H, m).

Process 5

A solution of compound 96 (493 mg, 1.57 mmol) in methanol (5 ml) was added dropwise to a solution of cyanogen bromide (181 mg, 1.62 mmol) in water (2.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 20 hours. The reaction mixture was neutralized with saturated sodium carbonate solution and water under ice-cooling. Precipitated crystals were collected and washed with water to give compound 97 (504 mg, 95 %) as colorless crystals.
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.04 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.42 (2H, brs), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, m), 11.18 (1H, brs).

Process 6

Compound I-130 (63 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner

similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 261 – 266 °C Recrystallization solvent : acetonitrile

Elemental analysis for $C_{16}H_{13}ClFN_5O_2(H_2O)_{0.4}$

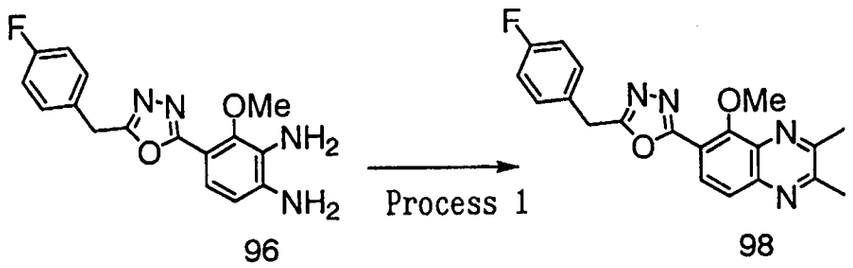
Calcd. (%): C, 51.83; H, 3.81; N, 18.89; Cl, 9.56; F, 5.12.

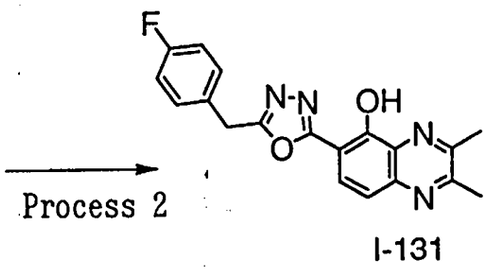
Found. (%): C, 51.91; H, 3.35; N, 18.75; Cl, 9.60; F, 5.02.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.39 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (2H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.93 (1H, brs).

IR (KBr): 1697 cm^{-1}.

Example 35





Process 1

Diacetyl (89.9 mg, 1.04 mmol) was added to a solution of compound 96 (222 mg, 0.706 mmol) in ethanol (2 ml) at 60 °C, and the mixture was refluxed for 7 hours. After cooling to 0 °C, precipitated crystals were collected and washed with ethanol to give compound 98 (97.2 mg, 38 %) as yellow crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.9 Hz).

Process 2

Compound I-131 (75 %) was synthesized as pale brown crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 226 – 228 °C Recrystallization solvent: acetonitrile

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}FN_4O_2$

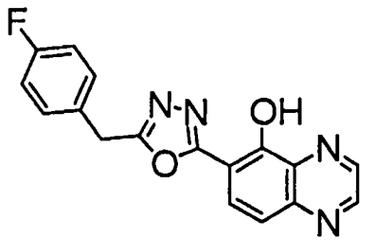
Calcd. (%): C, 65.14; H, 4.32; N, 15.99; F, 5.42.

Found. (%): C, 65.10; H, 4.08; N, 16.02; F, 5.37.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.70 (3H, s), 2.74 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.92 (1H, brs).

IR (KBr) : 3423, 1631 cm^{-1}.

Compound I-132 was synthesized in a same manner similar to Example 35.



I-132

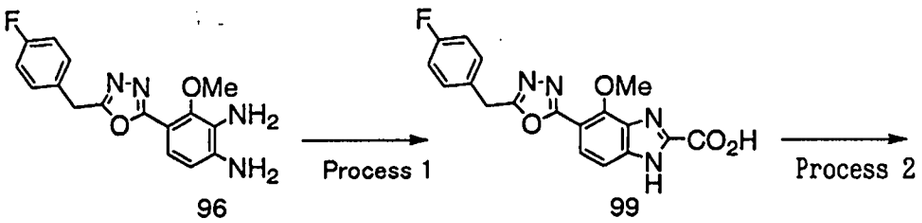
Compound I-132

M.p.: 163– 164 °C Recrystallization solvent : methanol

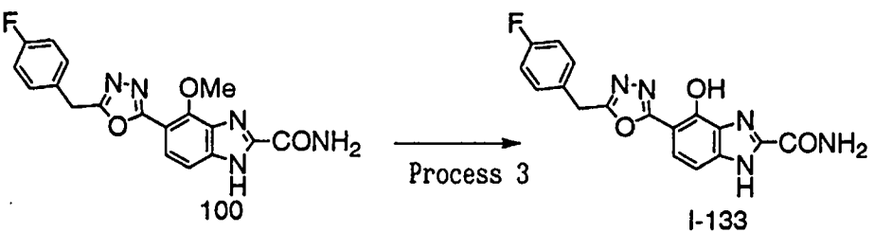
NMR (DMSO-d_6) δ : 4.43 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 11.52 (1H, brs).

Example 36

Compound I-133



96 99



100 I-133

Process 1

Methyl 2,2,2-trichloroacetimidate (408 ml, 3.30 mmol), diisopropylethylamine (473 ml, 2.72 mmol) and ammonium chloride (73 mg, 1.36 mmol) were added to a

solution of compound 96 (943 mg, 3.00 mmol) in acetic acid (6.0 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 45 minutes at room temperature. After water (15 ml) was added to the reaction mixture, precipitated crystals were collected and dissolved in THF (27 ml). 5 N sodium hydroxide solution (3 ml) was added to the solution and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated and acidified to pH 3 – 4 with 2 N hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected and washed with water to give compound 99 (770 mg, 70 %) as reddish-brown crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.28 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, J= 8.6 Hz).

Process 2

1-Hydroxybenzotriazole (138 mg, 1.02 mmol), diisopropylethylamine (473 ml, 2.72 mmol), ammonium chloride (73 mg, 1.36 mmol) and benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (531 mg, 1.02 mmol) were added to a solution of compound 99 (250 mg, 0.68 mmol) in DMF (3.4 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was poured into a mixture of 1 N hydrochloric acid (4 ml) – ice-water – ethyl acetate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with diluted hydrochloric acid (x2), water (x2), saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with chloroform – methanol (10:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound crude compound 100 (409 mg) of as yellow crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.36 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.46 (2H, m), 7.69 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.26 (1H, s), 13.60 (1H, s).

Process 3

Compound I-133 (54 %) was synthesized as pale brown crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}FN_5O_3$

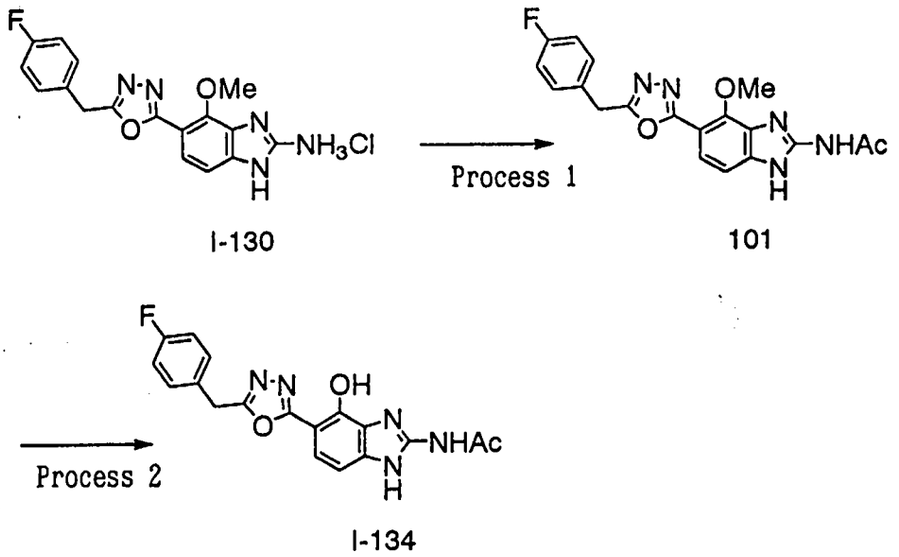
Calcd. (%): C, 57.79; H, 3.42; N, 19.82; F, 5.38.

Found. (%): C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 4.97.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.39 (2H, s), 7.15 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m),7.61 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.27 (1H, s).

Example 37

Compound I-134



Process 1

A solution of triethylamine (253 ml, 1.82 mmol) and acetyl chloride (129 ml, 1.82 mmol) in THF (5 ml) was added to a solution of compound I-130 (556 mg, 1.65 mmol) in THF (15 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hour at 0 °C and for 15 minutes at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (30 ml) and acidified to pH 3 – 4 with 10 % hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected and washed with water to give *N*-acetyl intermediate (327 mg). The crystals were dissolved in xylene (15 ml) and the mixture was refluxed at 170 °C for 22 hours. After cooling, crystals were collected and washed with a small amount of diethyl ether to give compound 101 (264 mg, 41 %) as red crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.30 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, J= 8.2 Hz).

Process 2

Compound I-134 (22 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: >300 °C Recrystallization solvent : THF – chloroform

Elemental analysis for $C_{18}H_{14}FN_5O_3$

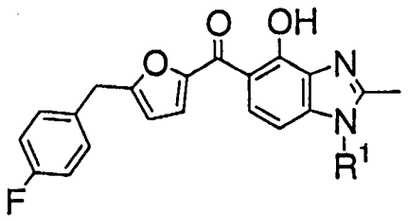
Calcd. (%): C, 58.85; H, 3.84; N, 19.07; F, 5.17.

Found. (%): C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 5.02.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.18 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (3H, m), 7.46 (3H, m), 11.64 (1H,

brs).

Compounds I-135 and I-136 were synthesized in a same manner similar to the process 1 of Example 17.

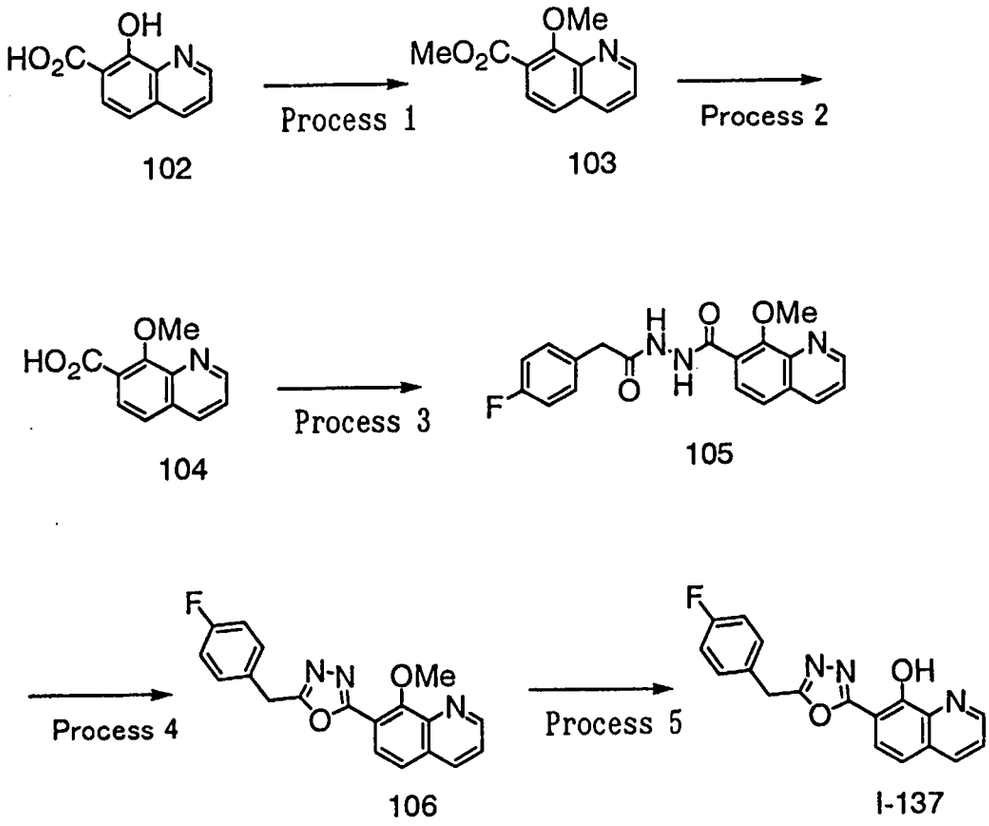


I-135: R^1 = H
I-136: R^1 = Me

Compound I-135
M.p.: 238 – 241 °C Recrystallization solvent: acetonitrile
Elemental analysis for $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.1}$
Calcd. (%): C, 68.21; H, 4.35; N, 7.96; F, 5.40.
Found. (%): C, 68.08; H, 4.19; N, 7.91; F, 5.34.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.88 (1H, brs).
IR (KBr): 3431, 1635 cm^{-1}.

Compound I-136
M.p.: 205 – 207 °C Recrystallization solvent: methanol – ethyl acetate
Elemental analysis for $C_{21}H_{18}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.6}$
Calcd. (%): C, 61.27; H, 4.70; N, 6.81; Cl, 8.61; F, 4.62.
Found. (%): C, 61.24; H, 4.65; N, 6.79; Cl, 8.14; F, 4.48.
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.34 – 7.42 (4H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.19 (1H, brs).
IR (KBr): 3280, 1651 cm^{-1}.

Example 38
Compound I-137



Process 1

A solution of diazomethane in diethyl ether was added to a suspension of compound 102 (8.50 g, 18.5 mmol) and silica gel (1 g) in methanol (8 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. Insoluble materials were filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated under reduced to give compound 103 (1.01 g, 25 %) as a colorless oil.

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 3.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Process 2

1 N lithium hydroxide solution (8 ml) was added to a solution of compound 103 (1.40 g, 6.45 mmol) in ethanol (30 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours at 75 °C. The reaction mixture was acidified with 1 N hydrochloric acid

under ice-cooling and the whole was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was triturated with diethyl ether to give crude compound 104 (0.900 g, 69 %).

M.p.: 184 – 185 °C

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.11 (3H, s), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 3.9 Hz), 7.76 (2H, m), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 13.15 (1H, brs).

Process 3

Compound 105 (1.8 g, 5.7 mmol, 49 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 2 of Example 9.

M.p.: 167 – 168 °C

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.57 (2H, s), 4.18 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 10.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

Process 4

Triphenylphosphine (256 mg, 0.976 mmol) was added to a solution of bromine in dichloromethane (0.1 M, 9.76 ml, 0.976 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes under ice-cooling and for 30 minutes at room temperature. Triethylamine (257 mg, 2.55 mmol) was added to the reaction mixture under ice-cooling and the whole was stirred for 10 minutes. After compound 105 (300 mg, 0.850 mmol) was added to the mixture, the whole was stirred for 2 hours at room temperature and quenched with water and extracted with chloroform. The organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated under reduced to give compound 106 (94 mg, 33 %) as colorless crystals.

M.p.: 119 – 120 °C

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.12 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 9.02 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Process 5

Compound I-137 (66 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner

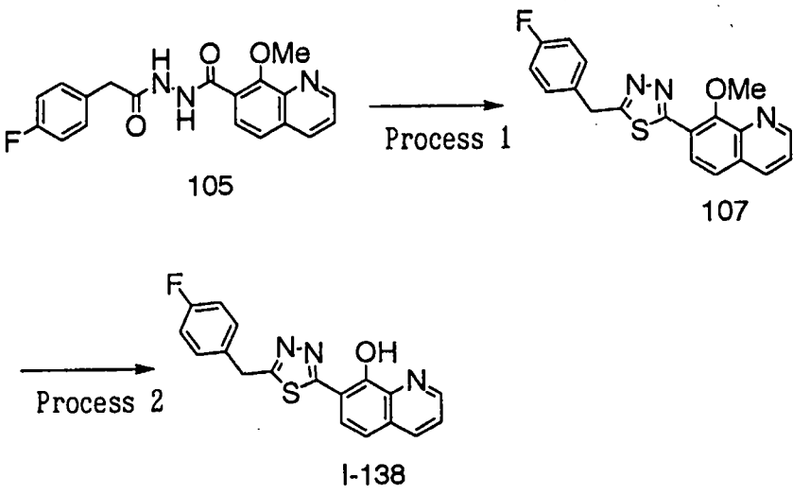
similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 172 – 173 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J= 8.4, 4.2 Hz), 7.94 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.43 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 8.96 (1H, dd, J= 4.2, 1.5 Hz), 10.97 (1H, brs).

Example 39

Compound I-138



Process 1

Compound 107 (24 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 30.

M.p.: 119 – 120 °C

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.28 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J= 8.1, 4.2 Hz), 7.67 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.20 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J= 4.2, 1.8 Hz).

Process 5

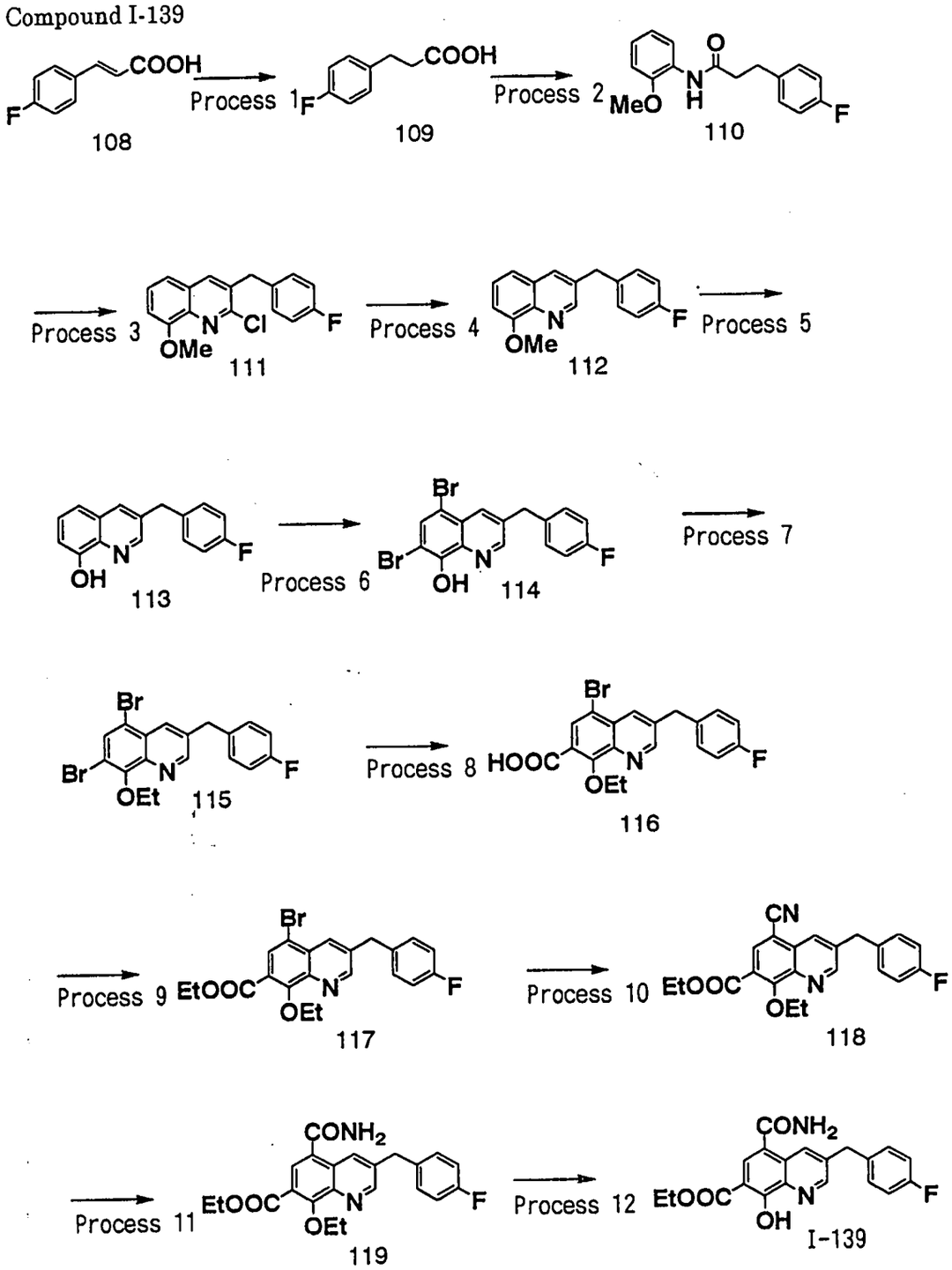
Compound I-138 (87 %) was synthesized as colorless crystals in a same manner similar to the process 1 of Example 4.

M.p.: 164 – 165 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.53 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 8.4, 4.2 Hz), 8.40 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.42 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 8.94 (1H, dd, J= 4.2, 1.5 Hz).

Example 40

Compound I-139



Process 1

A suspension of 4-fluorocinnamic acid (50 g, 300 mmol), 10 % palladium carbon (10 wt%) in DMF (500 ml) was stirred under 1 atm of hydrogen atmosphere for 6.5 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite, and

DMF was evaporated from the filtrate under reduced pressure. Ethyl acetate (300 ml) was added to the residue and the solution was filtered again through Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give crude compound 109 (61.8 g) as colorless crystals.

Process 2

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (69.2 g, 360 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (4.07 g, 31 mmol) were added to a solution of the crude compound 109 (61.8 g) in dichloromethane (350 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 60 minutes. A solution of 2-methoxyaniline (40.6 g, 330 mmol) in dichloromethane (30 ml) was added dropwise to the reaction mixture and the whole was stirred for 2 hours at room temperature. After the reaction was quenched with ice-water, the organic layer was separated and the water layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with 1 N hydrogen chloride solution, saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a colorless crystalline residue, which was washed with diisopropyl ether to give compound 110 (69.4 g, 254 mmol, 84.6 %).

Process 3

DMF (27.4 g, 375 mmol) was added dropwise to phosphorus oxychloride (310 g, 2.0 mol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes. Compound 110 (684 g, 250 mmol) was added to the reaction mixture and the whole was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minutes. After the reaction mixture was stirred for 18 hours at 75 °C. Removal of an excess of phosphorus oxychloride under reduced pressure gave the residue, which was added ice-water (500 ml) and extracted with ethyl acetate, washed with brine and saturated sodium hydrogencarbonate solution and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue, which was washed with ice-cooled ethyl acetate to give compound 111 (45.1 g, 149 mmol) as colorless crystals. The second crystal (4.4 g, 14.6 mmol) was obtained after the filtrate was concentrated under reduced pressure. These crystals were combined to give compound 111 (65.6 %).

Process 4

5 % palladium carbon (10 wt%) and triethylamine (24.6 g, 244 mmol) was added to a solution of compound 111 (49.0 g, 162.4 mmol) in ethyl acetate (400 ml) – ethanol

(800 ml) under ice-cooling. The reaction was stirred under 1 atm of hydrogen atmosphere for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After ethyl acetate (500 ml) and water (300 ml) were added to the residue, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 112 (43.7 g) as pale orange crystals.

Process 5

Pyridine hydrochloride (100 g, 865 mmol) was added to the crude compound 112 (43.7 g), and the mixture was stirred at 180 °C for 1.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into ice-cooled dichloromethane (300 ml) – water (300 ml). After the whole was stirred for 30 minutes, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate. The pale yellow crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethanol – diisopropyl ether. The 1st – 4th crystals were combined to give compound 113 (36.9 g, 145.7 mmol, 90.5 %) as pale yellow crystals.

Process 6

Diisopropylamine (1.52 g, 15 mmol) was added to a solution of compound 113 (19.0 g, 75 mmol) in dichloromethane (500 ml) at room temperature. A solution of *N*-bromosuccinimide (32.0 g, 180 mmol) in dichloromethane (1000 ml) was added dropwise, subsequently. After stirring for 2 hours, the reaction mixture was poured dropwise into ice-cooled 2 N hydrogen chloride (500 ml), and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethanol – dichloromethane to give compound 114 (14.0 g, 34.1 mmol, 42.5 %) as pale orange crystals.

Process 7

Potassium carbonate (1.97 g, 14.3 mmol) was added to a solution of compound 114 (4.9 g, 11.9 mmol) in DMF (30 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Ethyl bromide (2.6 g, 23.8 mmol) was added to the reaction

mixture and the whole was stirred for 60 minutes at 60 °C. After cooling, the reaction mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave crude compound 115 (4.07 g) as a dark brown oil.

Process 8

Phenyl lithium (2 M cyclohexane solution, 8 ml, 16 mmol) was added dropwise to diethyl ether (120 ml), and the mixture was cooled to –78 °C. A solution of compound 115 (3.45 g, 7.9 mmol) in diethyl ether (60 ml) was added dropwise to the solution, and the whole was stirred for 30 minutes at –78 °C. CO_2 gas was bubbled through the reaction mixture for 60 minutes, which was allowed to warm 0 °C, neutralized with 2 N hydrogen chloride solution. After the mixture was alkalified with 2 N sodium hydroxide solution, the aqueous layer was washed with diethyl ether and acidified with 2 N hydrogen chloride solution. Precipitated colorless crystals were collected and washed with water and diisopropyl ether to give compound 116 (880 mg, 2.2 mmol, 28 %) as colorless crystals.

Process 9

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (600 mg, 3.12 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (410 mg, 3.12 mmol) were added to a solution of compound 116 (1.06 g, 2.6 mmol) in dichloromethane at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. Ethanol (10 ml) and triethylamine (316 mg, 3.12 mmol) were added to the reaction mixture and the whole was refluxed for 60 minutes. After cooling, the reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave compound 117 (960 mg, 2.22 mmol, 85.4 %) as pale yellow crystals.

Process 10

A solution of compound 117 (432 mg, 1 mmol), copper cyanide (358 mg, 4 mmol), tetraethylammonium cyanide (156 mg, 1 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (37 mg, 0.04 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (89 mg, 0.16 mg) in dioxane (5 ml) was refluxed for 4 hours. Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (37 mg, 0.04 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (89 mg, 0.16 mg) were added to the reaction mixture and the whole was refluxed for 60 minutes. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (30 ml) and stirred for 10

minutes. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, and dried over magnesium sulfate. A crude product as a pale yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 118 (347 mg, 0.917 mmol, 91.7 %) as pale yellow crystals.

Process 11

hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of compound 118 (200 mg, 0.57 mmol) in chloroform (10 ml) – methanol (3 ml) under ice-cooling for 60 minutes. The reaction mixture was sealed up and allowed to stand for 5 days at 4 °C. Methanol (5 ml) and water (5 ml) were added to the reaction mixture and the whole was stirred for 30 minutes at 50 °C. After cooling, the reaction was quenched with ice-water and extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. A crude product as a colorless crystalline residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane – ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 119 (121 mg, 0.31 mmol, 53.6 %) as pale yellow crystals.

Process 12

Boron tribromide (1 M dichloromethane solution, 0.69 ml, 0.69 mmol) was added dropwise to a solution of compound 119 (99.1 mg, 0.23 mmmol) in dichloromethane (5 ml) at –20 °C. After stirring for 30 minutes, boron tribromide (1 M dichloromethane solution, 0.69 ml, 0.69 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 30 minutes, 1 N hydrogen chloride solution and ice-water were added to the mixture and the whole was extracted with dichloromethane, washed with brine and dried over sodium sulfate. Removal of solvent under reduced pressure gave a crystalline residue, which was recrystallized from ethyl acetate to give compound I-139 (35 mg, 0.095 mmol, 41.3 %) as pale yellow crystals.

M.p.: 212 – 214 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{20}H_{17}FN_2O_4(H_2O)_{1.2}$

Calcd. (%): C, 61.60; H, 5.01; N, 7.18; F, 4.87.

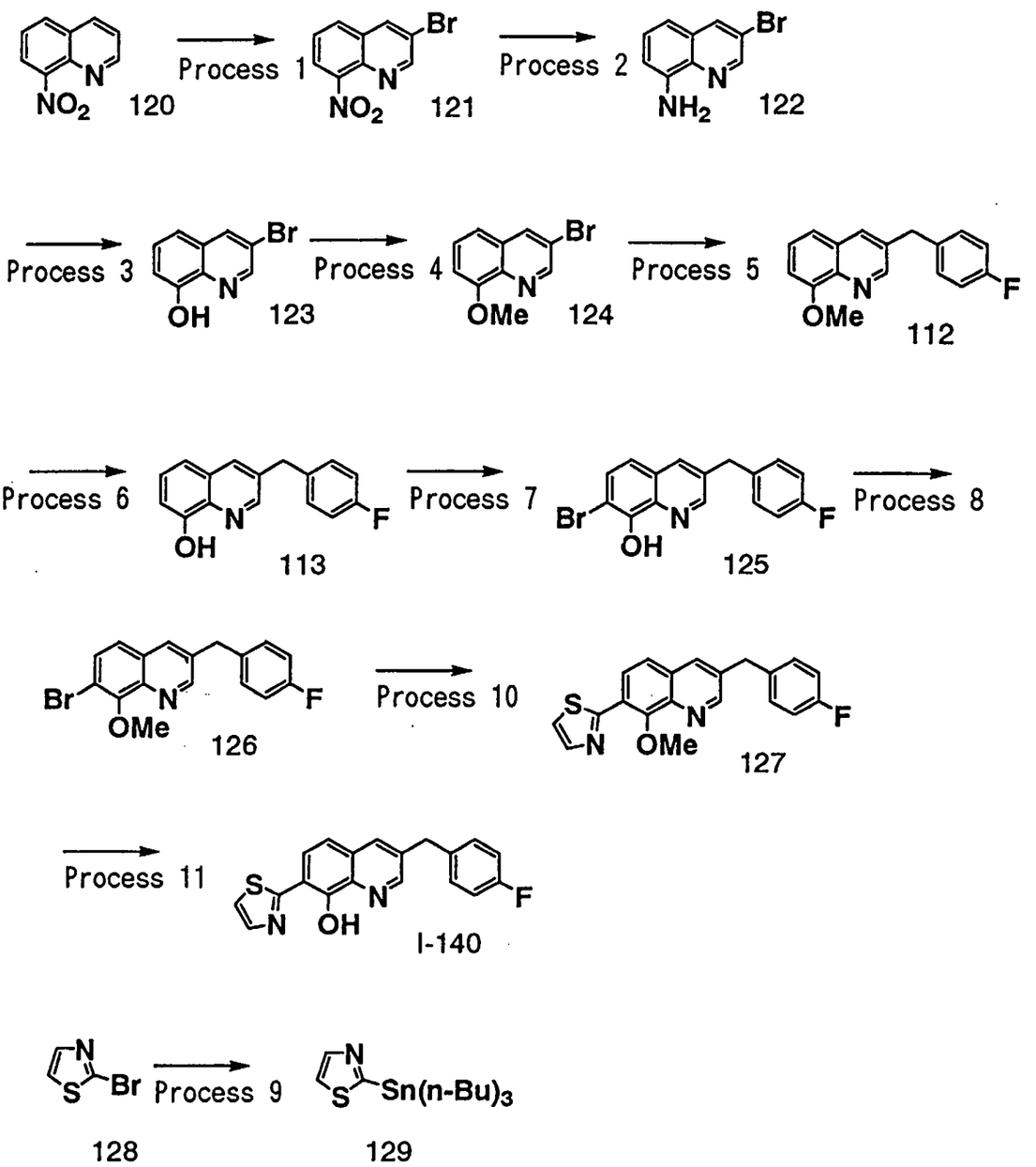
Found. (%): C, 61.59; H, 4.25; N, 7.07; F, 4.66.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.37 (3H, t, J= 6.9 Hz), 4.23 (2H, s), 4.41 (2H, q, J= 6.9Hz), 7.10 –

7.20 (2H, m), 7.30 – 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, brs),8.04 – 8.12 (2H, m),8.68 – 8.72 (1H, m),8.88 – 8.90(1H, m),11.3 – 11.5(1H, brs).

Example 41

Compound I-140



Process 1

A solution of 8-nitro quinoline (compound 120)(14.72 g, 84.52 mmol) in acetic acid (120 ml) was heated at 110 °C and *N*-bromosuccinimide (16.55 g, 92.98 mmol) was added to

the solution over 30 minutes, and the mixture was stirred for 2.5 hours. This reaction mixture was added to water (700 ml), and the precipitated crystals were filtered and washed with water (350 ml). The crystals were dissolved in methylene chloride (300 ml), and the solution was washed with water and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate - methylene chloride (20:2:5 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 121 (17.40 g, 68.76 mmol, 81.4%) as pale yellow crystals.

Process 2

To a solution of compound 121 (22.00 g, 86.94 mmol) obtained by process 1 in ethanol (1100 ml) were added water (66 ml), concentrated hydrochloric acid (66 ml) and iron powder (24.28 g, 434.8 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 1 hour and cooled to room temperature, and the insoluble materials were filtered off by passing through Celite pad. To the residue obtained by evaporation under reduced pressure were added 10 % sodium hydrogen carbonate solution (700 ml) and ethyl acetate (500 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. The insoluble materials were filtered off by passing through Celite pad, and the organic layer obtained by filtration was washed with brine, dried over magnesium sulfate and decolorized with activated carbon. The solvent was concentrated under reduced pressure to give compound 122 (18.11 g, 81.19 mmol, 93.4%) as pale yellow crystals.

Process 3

To compound 122 (2.67 g, 10.6 mmol) obtained by process 2 was added a solution of 54 wt% sulfuric acid (16 ml), and the mixture was sealed up. The reaction mixture was heated at 220 °C for 16 hours and then cooled. This reaction mixture was added to ice water (270 ml) and neutralized (pH=7.9) with 28 wt% aqueous ammonia (20 ml). Water (110 ml) was added to the mixture, and the precipitated crystals were stirred at room temperature for 30 minutes. The crystals were collected by filtration, washed with water (30 ml) and dried at 70 °C under reduced pressure for 1 hour to give compound 123 as crude crystals (2.51 g).

Process 4

To a solution of compound 123 (2.51 g) obtained by process 3 in DMF (15 ml) was added potassium carbonate (1.61 g, 11.6 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Methyl iodide (2.4 ml, 15.8 mmol) was added dropwise to

the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. To the reaction mixture were added water (60 ml) and 5 N hydrochloric acid (5 ml), and the mixture was extracted with methylene chloride (200 ml x 2). The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. Black oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 124 (1.43 g, 5.99 mmol, 56.8% from compound 122) as colorless crystals.

Process 5

To zinc powder (420 mg, 6.4 mmol) were added THF (6 ml), 1,2-dibromoethane (0.026 ml, 0.30 mmol), benzyl bromide (0.76 ml, 6.1 mmol) and chlorotrimethylsilane (0.026 ml, 0.20 mmol), and the mixture was refluxed for 30 minutes. This solution was added to a solution of compound 124 (580 mg, 2.44 mmol) in THF (19 ml). Then, triphenyl phosphine (64 mg, 0.24 mmol) and palladium acetate (27 mg, 0.12 mmol) were added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 60 °C for 15 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and 1 % sodium hydrogen carbonate solution (80 ml) was added to the solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:2 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 112 (529 mg, 1.98 mmol, 81.0%) as yellow oil.

Process 6

To compound 112 (3.995 g, 14.95 mmol) obtained by process 5 was added pyridine hydrochloride (17.28 g, 149.5 mmol), and the mixture was warmed up gradually to 180 °C and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was gradually cooled to room temperature and allowed to stand for 14 hours. Water (120 ml) was added to the solution, and the mixture was extracted with methylene chloride (120 ml x 2). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure to give compound 113 (3.778 g, 14.92 mmol, 99.8%) as yellow oil.

Process 7

To a solution of compound 113 (22.96 g, 90.65 mmol) obtained by process 6 in methylene chloride (500 ml) was added dropwise diisopropylamine (12.7 ml, 90.62

mmol) and a solution of *N*-bromosuccinimide (16.13 g, 90.62 mmol) in methylene chloride (1000 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. This reaction mixture was added to 2 N hydrochloric acid (1000 ml), and the precipitated crystals were filtered. The crystals were dissolved in ethyl acetate (1500 ml), washed with water (500 ml x 2) and dried over magnesium sulfate. The crude product by evaporation under reduced pressure was recrystallized with diisopropyl ether (180 ml) to give compound 125 (12.80 g, 38.53 mmol, 42.5%) as pale yellow crystals.

Process 8

To a solution of the crude crystal (579 mg, about 1.8 mmol) of compound 125 obtained by process 7 in DMF (3.5 ml) was added potassium carbonate (276 mg, 2.0 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Methyl iodide (0.82 ml, 5.4 mmol) was added dropwise to the solution, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Furthermore, methyl iodide (0.41 ml, 2.7 mmol) was added dropwise to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture were added water (15 ml) and 2 N hydrochloric acid (3 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate (40+20 ml). The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residual oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (5:2 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 126 (108 mg, 0.31 mmol, 17%) as colorless crystals.

Process 9

1.59 M *n*-butyllithium (13.0 ml, 20.7 mmol) in *n*-hexane was added dropwise to ether (24 ml). This solution was cooled to –78 °C, and a solution of 2-bromothiazole (compound 128)(1.70 ml, 18.9 mmol) in ether (6 ml) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 20 minutes, and a solution of tri n-butyl tin chloride (5.20 ml, 19.2 mmol) in ether (6 ml) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred for 1 hour and warmed up to 0 °C. 10 % Sodium hydrogen carbonate solution (24 ml) was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether (24 ml). The combined organic layer was dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure (50 °C, 4 mmHg) to give yellow oil (7.15 g). This crude yellow oil (1.65 g) was purified by distillation (170 °C, 0.4 mmHg) to give compound 129 as a colorless oil (1.28

g).

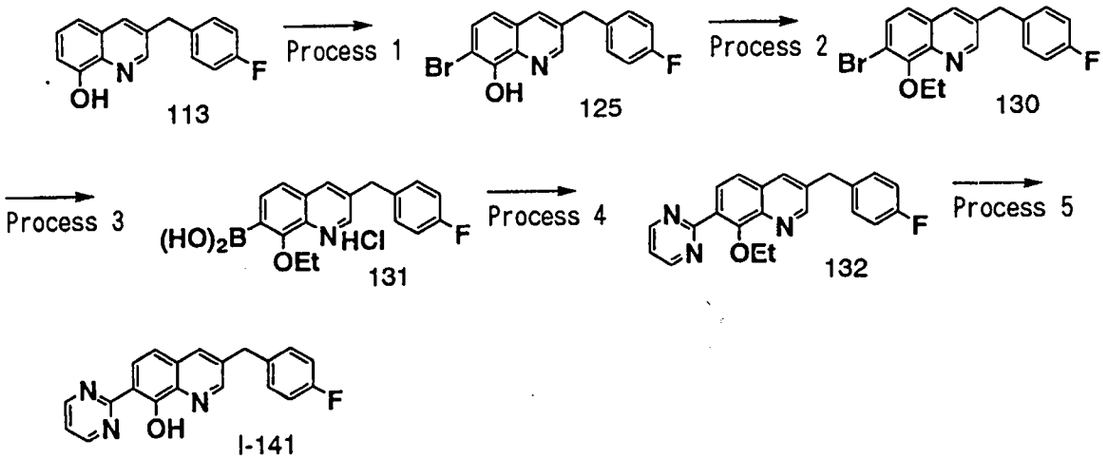
Process 10

To a mixture of compound 126 (100 mg, 0.29 mmol) obtained by process 8 and compound 129 (162 mg, 0.43 mmol) obtained by process 9 in THF (5 ml) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (17 mg, 0.015 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was sealed up and heated at 110 °C for 39 hours. The reaction mixture was cooled, and 10 % sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated evaporated under reduced pressure to give compound 127 (84 mg, 0.24 mmol, 83.0%) as pale yellow oil.

Process 11

To compound 127 (84 mg, 0.24 mmol) obtained by process 10 was added pyridine hydrochloride (1.14 g, 9.87 mmol), and the mixture was warmed up gradually to 180 °C and stirred for 10 minutes. The reaction mixture was gradually cooled to room temperature, and water was added to it. The mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with 10 % sodium hydrogen carbonate solution and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give yellow crystals (73 mg). The crude yellow crystals (63-mg) were recrystallized from ethyl acetate to give compound I-140 as pale yellow crystals (39 mg).
M.p.: 247 - 248 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
Elemental analysis for $C_{19}H_{13}FN_2OS$
Calcd. (%): C, 67.84; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33; S, 9.53.
Found. (%): C, 67.77; H, 3.88; F, 5.78; N, 8.15; S, 9.45.
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.21 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

Example 42
Compound I-141



Process 1

This process was carried out by process 5 of Example 40 .

Process 2

To a solution of compound 125 (4.81 g, 14.5 mmol) obtained by process 1 in DMF (30 ml) was added potassium carbonate (2.20 g, 15.9 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Ethyl bromide (2.2 ml, 29.5 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was warmed up gradually to 60 °C and stirred for 20 minutes. The reaction mixture was gradually cooled to room temperature, and water (150 ml) was added to it. The mixture was extracted with ethyl acetate (200 ml) and washed with water (150 ml x 4) and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residual purple oil was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate - methylene chloride (5:1:3 v/v) were concentrated under reduced pressure to give yellow oil (5.06 g). This oil was subjected to silica gel column chromatography again. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 130 (4.97 g, 13.8 mmol, 95.3%) as colorless crystals.

Process 3

1.8 M phenyl lithium (12.4 ml, 22.3 mmol) in ether - cyclohexane (7:3 v/v) was added dropwise to ether (160 ml), and the mixture was cooled to –78 °C and then a solution of compound 130 (4.00 g, 11.1 mmol) in ether (60 ml) was added dropwise to the mixture over 3 hours. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes, and boric acid triisopropyl (6.4 ml, 27.7 mmol) was added dropwise to it, and the mixture was warmed

up gradually to 0 °C. This reaction mixture was added to 2 N hydrochloric acid (100 ml), and the precipitated crystals were stirred at room temperature for 1 hour. The crystals were collected by filtration and washed with ethyl acetate (30 ml) and water (15 ml), and dried at room temperature under reduced pressure to give compound 131 (1.97 g, 5.45 mmol, 49.1%) as yellow crystals.

Process 4

To a solution (15 ml) of compound 131 (200 mg, 0.55 mmol) obtained by process 3 and 2-bromopyrimidine (147 mg, 0.92 mmol) in dimethoxyethane-ethanol (3:2 v/v) were added 2 M sodium carbonate solution (0.34 ml, 0.68mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0)(71 mg, 0.06 mmol) at room temperature, and the mixture was refluxed for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and 2-bromopyrimidine (147 mg, 0.92 mmol) was added to it, and the mixture was refluxed for 10 hours. The reaction mixture was cooled, and water was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:3 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 132 (106 mg, 0.29 mmol, 53.0%) as colorless oil.

Process 5

To compound 132 (106 mg, 0.29 mmol) obtained by process 4 was added pyridine hydrochloride (680 mg, 5.9 mmol), and the mixture was warmed up gradually to 180 °C and stirred for 5 minutes. The reaction mixture was gradually cooled to room temperature, and water was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure to give compound I-002 (90 mg, 0.27 mmol, 92.0%) as yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate to give compound I-141 as yellow crystals (49 mg).

M.p.: 192 - 193 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{20}H_{14}FN_3O$

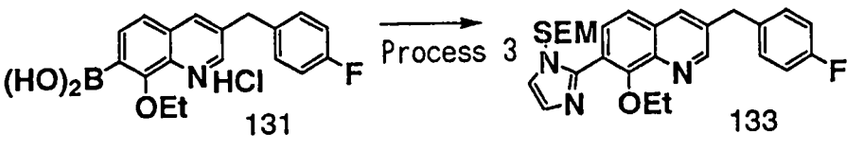
Calcd. (%): C, 72.50; H, 4.26; F, 5.73; N, 12.68.

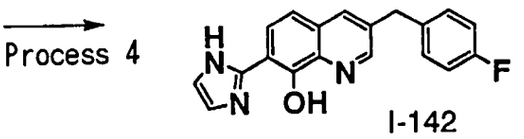
Found. (%): C, 72.08; H, 4.21; F, 5.40; N, 12.40.

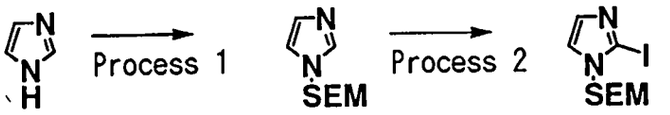
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.19 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.56(1H, t, J=5.1 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.05 (2H, d, J=5.1 Hz), 14.41 (1H, s).

ExaM.p.le 43

CoM.p.ound I-142







Process 1

To a solution of imidazole (compound 134)(6.80 g, 99.9 mmol) in THF (100 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (15.5 g, 120 mmol), and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl chloride (18.3 g, 110 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at room temperature. The mixture was stirred for 1.5 hours and allowed to stand for 18 hours. Water (200 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ether (100 ml x 3). The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was distilled (124-126 °C, 5 mmHg) under reduced pressure to give compound 135 (12.4 g, 62.5 mmol, 62.6%) as colorless oil.

Process 2

1.59 M *n*-butyllithium (7.0 ml, 11.1 mmol) in n-hexane was added dropwise to a solution of compound 135 (2.00 g, 10.1 mmol) obtained by process 1 in TMF (50 ml) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C again and a solution of iodine (3.07 g, 12.1 mmol) in THF (25 ml) was added dropwise to it, and then the mixture was stirred for 30 minutes. This reaction mixture was added to ice-cooled 0.1 N sodium thiosulfate solution (150 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (100 ml x 2). The organic layer was washed with N sodium thiosulfate solution, water and brine successively and dried over

magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 136 (1.21 g, 3.73 mmol, 37.0%) as light brown oil.

Process 3

To a solution (20 ml) of compound 131 (250 mg, 0.69mmol) obtained by process 3 of Example 42 and compound 136 (247 mg, 0.76 mmol) obtained by process 2 in dimethoxyethane - ethanol (3:2 v/v) were added 2 M sodium carbonate solution (1.04 ml, 2.08 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0)(80 mg, 0.07 mmol) at room temperature, and then the mixture was refluxed for 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and allowed to stand for 12 hours. To the reaction mixture were added compound 136 (247 mg, 0.76 mmol), 2 M sodium carbonate solution (1.04 ml, 2.08 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0)(80 mg, 0.07 mmol), and the mixture was refluxed for 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and allowed to stand for 12 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane - ethyl acetate (1:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 133 (104 mg, 0.22 mmol, 31.0%) as colorless oil.

Process 4

A solution of compound 133 (103 mg, 0.21 mmol) obtained by process 3 in methylene chloride (5 ml) was cooled to –20 °C. A solution (0.64 ml, 0.64 mmol) of 1.0 M boron tribromide in methylene chloride was added dropwise to the solution and the mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 15 minutes. Furthermore, a solution (0.64 ml, 0.64 mmol) of 1.0 M boron tribromide in methylene chloride was added to the reaction mixture again and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 30 minutes. This reaction mixture was added to ice-cooled 0.2 N hydrochloric acid (20 ml), and then neutralized (pH=7) with sodium hydrogen carbonate and was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from ethyl acetate to give compound I-142 (34 mg, 0.076 mmol, 35.0%) as orange crystals.

M.p.: 213 - 215 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{19}H_{14}FN_3O$

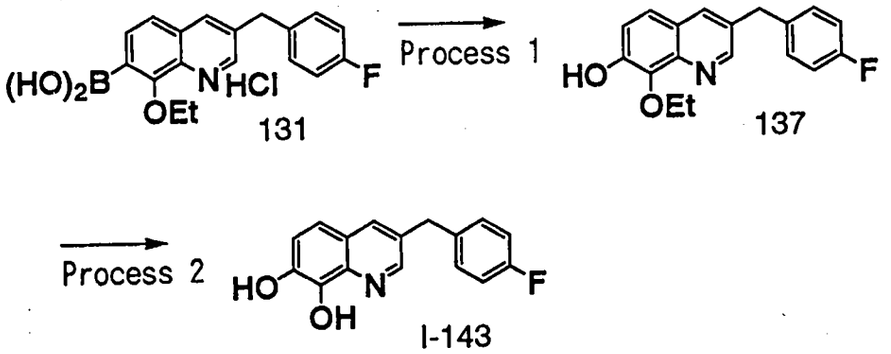
Calcd. (%): C, 71.46; H, 4.42; F, 5.95; N, 13.16.

Found. (%): C, 69.85; H, 4.27; F, 5.49; N, 12.63.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.35(1H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J= J=8.7 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.4 Hz).

Example 44

Compound I-143



Process 1

To a solution of compound 131 (150 mg, 0.41 mmol) obtained by process 3 of Example 42 in ethanol (4 ml) was added 30 % hydrogen peroxide solution (0.24 ml, 2.1 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes and allowed to stand for 12 hours. To the reaction mixture was added 1 N sodium thiosulfate solution (5 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5 % sodium hydrogen carbonate solution, brine and dried over sodium sulfate anhydride. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from diisopropyl ether to give compound 137 (75 mg, 0.25 mmol, 61.0%) as colorless crystals.

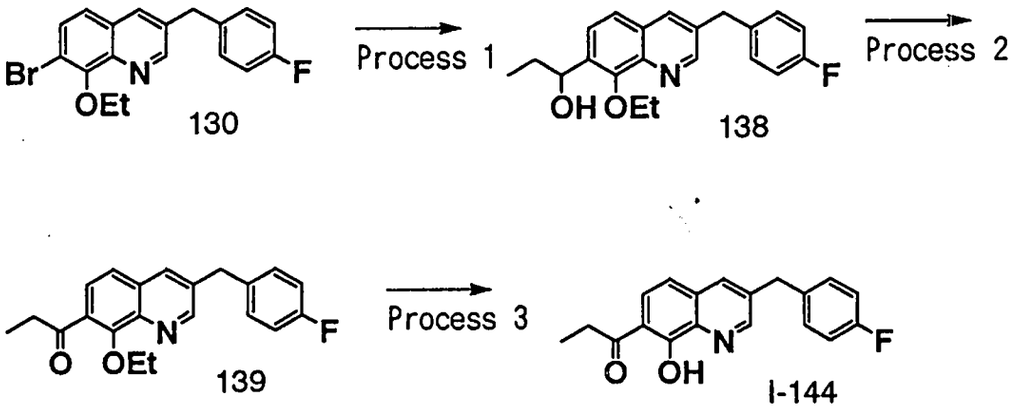
Process 2

A solution of compound 137 (63 mg, 0.21 mmol) obtained by process 1 in methylene chloride(6 ml) was cooled to 0 °C, and a solution (0.32 ml, 0.32 mmol) of aluminum chloride (283 mg, 2.1 mmol) and 1.0 M ethanethiol in methylene chloride were added dropwise to the solution, and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 hour. Ice-cooled 0.2 N hydrochloric acid (10 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure to give compound I-143 (36 mg, 0.13 mmol, 63.0%) as colorless crystals. The crystals were

recrystallized from ethyl acetate to give compound I-143 as colorless crystals (7 mg).
M.p.: 184 - 185 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
NMR ($CDCl_3$) δ: 4.12 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.26(1H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J= J=8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=1.8 Hz).

Example 45

Compound I-144



Process 1

1.8 M phenyl lithium(0.93 ml, 1.7 mmol) in ether cyclohexane (7:3 v/v) was added dropwise to ether (20 ml), and the mixture was cooled to –78 °C, and a solution of compound 130 (300 mg, 0.83 mmol) obtained by process 2 of Example 42 in ether (10 ml) was added dropwise to the reaction mixture over 30 minutes. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour, and acetic aldehyde (0.3 ml, 4.2 mmol) was added to the reaction solution. The reaction mixture was warmed up gradually to room temperature. This reaction mixture was added to ice-cooled 1 % ammonium chloride solution (100 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The yellow oil obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 138 (114 mg, 0.33 mmol, 40.0%) as pale yellow oil.

Process 2

Oxalyl chloride (0.10 ml, 1.1 mmol) was added to methylene chloride (4 mL), and the mixture was cooled to –78 °C. A solution of dimethylsulfoxide (0.16 ml, 2.3 mmol) in methylene chloride (2 ml) was added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes, and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of compound 138 (114 mg, 0.33

mmol) obtained by process 1 in methylene chloride (4 ml) was added to the reaction mixture at –78 °C over 10 minutes, and the mixture was stirred for 30 minutes. To the reaction mixture was added dropwise triethylamine (0.63 ml, 4.5 mmol) at -78 °C over 2 minutes, and the mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture was warmed up gradually to 0 °C, and brine was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (4:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 139 (65 mg, 0.19 mmol, 57.0%) as colorless oil.

Process 3

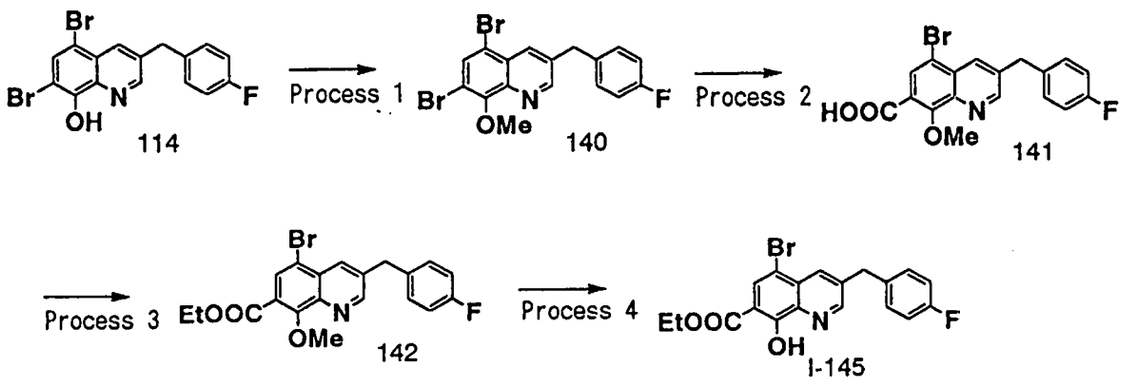
To compound 139 (65 mg, 0.19 mmol) obtained by process 2 was added pyridine hydrochloride (550 mg, 4.8 mmol), and the mixture was warmed up gradually to 180 °C and stirred for 10 minutes. The reaction mixture was cooled gradually to room temperature, and water was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate, and evaporated under reduced pressure to give compound I-144 (54 mg, 0.18 mmol, 91.0%) as yellowish-brown crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate to give compound I-144 as dark yellow crystals (17 mg).

M.p.: 87 - 88 °C' Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, d, J=7.5 Hz), 3.15 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.16 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 13.65 (1H, s).

Example 46

Compound I-145



Process 1

To a solution of compound 114 (4.1 g, 10.0 mmol) prepared in a same manner similar to procedure of Example 40 in DMF (30 ml) were added potassium carbonate (1.66 g, 12.0 mmol) and methyl iodide (2.2 g, 15.0 mmol), and the mixture was stirred at 50 °C for 45 minutes. Water was added to the reaction mixture, and the precipitated crystals were filtered and washed with water. The crystals were dissolved in ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and decolorized with activated carbon. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product (2.1 g, 4.94 mmol, 49.4%) of compound 140 as light purple crystals.

Process 2

1.8 M phenyl lithium (4.7 ml, 8.4 mmol) in ether - cyclohexane (7:3 v/v) was added to ether (80 ml) and cooled to –78 °C, and a solution of compound 140 (1.8g, 4.2mmol) obtained by process 1 in ether (100ml) was added dropwise to the reaction mixture over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes and CO_2 gas was injected to the reaction mixture for 60 minutes. The reaction mixture was warmed up to 0 °C, neutralized with hydrochloric acid aqueous solution and alkalized with sodium hydroxide solution. The aqueous layer was washed with ether and neutralized with hydrochloric acid. The precipitated pale yellow crystals were filtered, washed with water and dried under reduced pressure. The crystals were washed with isopropyl ether to give compound 141 (760 mg, 1.95 mmol, 46.4%) as colorless crystals.

Process 3

Compound 142 (720 mg, 1.72 mmol, 90.6%) was prepared as pale yellow crystals in a same manner similar to procedure of process 9 of Example 40.

Process 4

To a solution of compound 142 (100 mg, 0.24 mmol) in acetonitrile (5 ml) were added sodium iodide (217 mg, 2.0 mmol) and trimethylsilyl chloride (300 mg, 2.0 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 minutes and then refluxed for 90 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ice water was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogen sulfite solution and brine. The light purple crystals obtained by evaporation under reduced pressure were recrystallized with ethanol to give a title compound I-145 (70 mg, 0.173 mmol72.2%) as pale yellow crystals.

M.p.: 108-110 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for: $C_{19}H_{15}BrFNO_3$

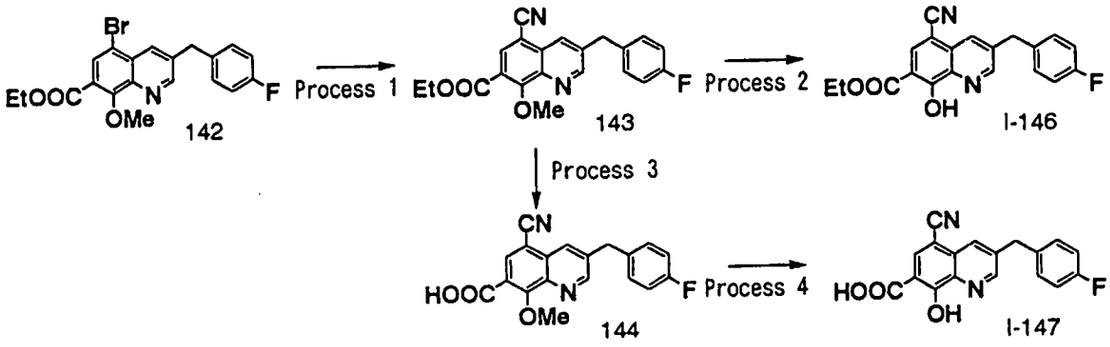
Calcd. (%): C, 56.45; H, 3.74; Br, 19.77; F, 4.70; N, 3.47.

Found. (%): C, 56.31; H, 3.61; Br, 19.36; F, 4.50; N, 3.44.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.86 (1H, brs),11.96(1H, brs).

Example 47

Compound I-146, I-147



Process 1

To a solution of compound 142 (500 mg, 1.2 mm) obtained by Example 46 in dioxane (6 ml) were added copper cyanide (430 mg, 4.8 mmol), 1,1'-bisdiphenyl phosphinoferrocene(107 mg, 0.19 mmol), trisdibenzylidene acetone dipalladium (0)(44.4 mg, 0.048 mmol) and tetraethylammonium cyanide (187 mg, 1.2 mmol), and the mixture was refluxed for 2 hours. To the reaction mixture were added 1,1'-bisdiphenyl phosphinoferrocene (107 mg, 0.19 mmol) and trisdibenzylidene acetone dipalladium (0)(44.4 mg, 0.048 mmol), and the mixture was refluxed for 45 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethyl acetate (50 ml) was added to it. Insoluble materials were filtered off by passing through Celite pad. The organic layer was separated and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - acetic acid (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 143 (410 mg, 1.1 mmol, 90.3%) as pale yellow crystals.

Process 2

A solution of compound 143 (124 mg, 0.33 mmol) obtained by process 1 in acetonitrile (10 ml) was reacted by process 4 of Example 46 to give a title compound I-146 (45 mg, 0.13 mmol, 39.4%) as pale yellow crystals.

M.p.: 145 - 147 °C Recrystallization solvent: isopropylether

Elemental analysis for $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 68.57; H, 4.32; F, 5.42; N, 8.00.

Found. (%): C, 67.83; H, 4.18; F, 5.27; N, 7.85.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, s), 4.53 (2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 12.50(1H, m).

Process 3

To a suspension of compound 143 (125 mg, 0.33 mmol) obtained by process 1 in ethanol (10 ml) was added 1.0 M sodium ethoxide (400 ul, 0.4 mmol) with stirring under ice cooling. The reaction mixture was warmed up to 50 °C and then stirred for 30 minutes. To the residue obtained by evaporation under reduced pressure were added ethyl acetate and hydrochloric acid. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and the solvent was evaporated to give crude crystals of compound 144 (75 mg, 0.22 mmol, 67.6%).

Process 4

A solution of compound 144 (65 mg, 0.19 mmol) obtained by process in acetonitrile (8 ml) was reacted with the same procedure as process 4 of Example 46 to give a title compound I-147 (38 mg, 0.12 mmol, 62.0%) as pale yellow crystals.

M.p.: 231 - 234 °C Recrystallization solvent: ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$

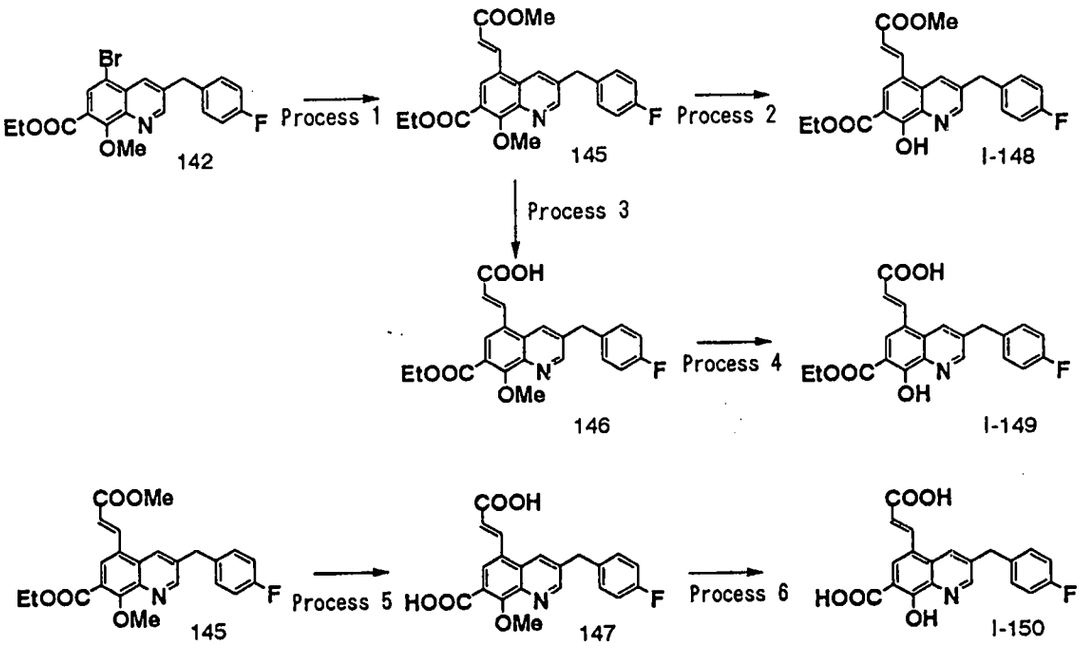
Calcd. (%): C, 65.26; H, 3.65; F, 5.73; N, 8.46.

Found. (%): C, 65.37; H, 3.36; F, 5.65; N, 8.38.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.22 (2H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, bm),8.19 (1H, s),8.68-8.72(1H, m).

Example 48

Compound I-148, I-149, I-150



Process 1

Compound 142 (837.0 mg, 2.0 mmol) which was prepared by Example 46, palladium acetate (22.5 mg, 0.1 mmol), tritolylphosphine (61.0 mg, 0.2 mmol), triethylamine (808.0 mg, 8.0 mmol) and methyl acrylate (448.0 mg, 5.2 mmol) were sealed up, and the reaction mixture were heated at 110 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (30 ml) ,and the mixture was stirred for 30 minutes. Insoluble materials were filtered off by passing through Celite pad, and the filtrate was washed with brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, and the residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane - acetic acid (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 145 (582 mg, 1.38 mmol, 68.8%) as pale yellow crystals.

Process 2

To a solution of compound 145 (100 mg, 0.24 mmol) obtained by process 1 in methylene chloride (5 ml) was added dropwise a solution of 1.0 M boron tribromide in methylene chloride (0.28 ml, 0.28 mmol) under ice-cooling, and the mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 15 minutes. To the reaction mixture was added a solution of 1.0 M boron tribromide in methylene chloride (0.10 ml, 0.10 mmol), and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 30 minutes. This reaction mixture was added to ice-cooled 0.2 N hydrochloric acid (20 ml), and the mixture was neutralized (pH=7) with sodium hydrogen carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was

washed with water and brine ,dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from isopropyl ether to give a title compound I-148 (30 mg, 0.073 mmol, 30.6%) as pale yellow crystals.

M.p.: 102 - 105 °C Recrystallization solvent : isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{23}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.6}$

Calcd. (%): C, 65.74; H, 5.09; F, 4.52; N, 3.33.

Found. (%): C, 65.46; H, 4.73; F, 4.32; N, 3.33.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.5Hz), 6.51(1H, d, J=15.6Hz), 6.98-7.16 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.20-8.30 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 12.26(1H, m).

Process 3

To a solution of compound 145 (111 mg, 0.26 mmol) obtained by process 1 in dioxane (5 ml) was added 1 N hydrochloric acid, and the mixture was refluxed for 2 hours. The solvent was evaporated, and the residue was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate. The crude crystals obtained by evaporation under reduced pressure were subjected to silica gel columnchromatography. The fractions containing desired compound eluted with methanol - ethyl acetate (1:10 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 146 (40 mg, 0.1 mmol, 38.5%) as pale yellow crystals.

Process 4

A solution of compound 146 (35 mg, 0.085 mmol) obtained by process 3 in methylene chloride (5 ml) was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 48. A crude product was recrystallized from methanol - methylene chloride to give a title compound I-149 (15 mg, 0.038 mmol, 44.6%) as pale yellow crystals.

M.p.: 248 - 250 °C Recrystallization solvent: methanol - methylene chloride

Elemental analysis for $C_{22}H_{18}FN_2O_5(H_2O)_{0.5}$

Calcd. (%): C, 65.34; H, 4.74; F, 4.70; N, 3.46.

Found. (%): C, 65.38; H, 4.48; F, 4.69; N, 3.53.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 4.41 (2H, q, J=7.2Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 7.08-7.20 (2H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 8.18-8.28 (2H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 8.90(1H, brs), 12.51(1H, m).

Process 5

To a solution of compound 145 (108 mg, 0.26 mmol) obtained by process 1 in ethanol (5

ml) was added 1 N sodium hydroxide (1.12 ml, 1.12 mmol) under ice-cooling, and the mixture was allowed to stand for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and water (30 ml) and ether (30 ml) were added to the solution. After being stirred for few minutes, the aqueous layer was separated. The aqueous layer was acidified with 2 N hydrochloric acid (3 ml, 3 mmol), and the solution was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give compound 147 (94.5 mg, 0.25 mmol, 99.1%) as pale yellow crystals.

Process 6

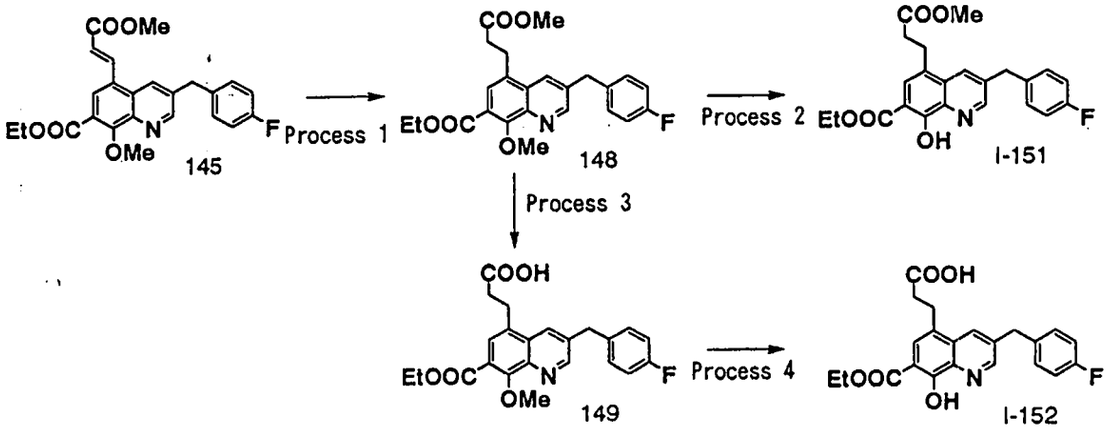
A solution of compound 147 (94.5 mg, 0.25 mmol) obtained by process 5 in methylene chloride (5 ml) was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 47. A crude product obtained was recrystallized from methanol - methylene chloride to give a title compound I-150 (15 mg, 0.04 mmol, 16.3%) as pale yellow crystals.

M.p.: 226 – 228 °C Recrystallization solvent : ethanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.33 (2H, s), 6.45(1H, d, J=15.3Hz), 7.04-7.22 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 8.10-8.44 (2H, m), 8.50-9.10 (2H, m), 12.40(1H, brs).

Example 49

Compound I-151, I-152



To a solution of compound 145 (100 mg, 0.24 mmol) synthesized with the same procedure as process 1 of Example 48 in ethyl acetate (3.0 ml) was added 5 % palladium carbon (10 mg, 10 %w) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 5hr. under hydrogen atmosphere. 5 % palladium carbon (10 mg, 10 %w) was added and then the mixture was stirred for 5 hours. After reaction was completed, the reaction mixture was filtered and the residue by evaporation under

reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with hexane - ethyl acetate (2:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 148 (62 mg, 0.15 mmol, 62.5%) as pale yellow crystals.

Process 2

A solution of compound 148 (85 mg, 0.2 mmol) obtained by process 1 in methylene chloride (5 ml) was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 48. A crude product obtained was recrystallized from isopropyl ether to give a title compound I-151 (42 mg, 0.10 mmol, 51.0%) as pale yellow crystals.

M.p.: 72 – 75 °C Recrystallization solvent: isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{23}H_{22}FN_2O_5(H_2O)_{0.7}$

Calcd. (%): C, 65.15; H, 5.56; F, 4.48; N, 3.30.

Found. (%): C, 65.11; H, 5.06; F, 4.23; N, 3.31.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (3H, t, J=7.2Hz), 2.66(2H, t, J=7.8Hz), 3.24(2H, t, J=7.8Hz), 3.68 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2Hz), 6.98-7.10 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.93 (1H, brs), 11.86(1H, brs).

Process 3

A solution of compound 148 (68 mg, 0.16 mmol) obtained by process 1 in dioxan (5.0 ml) was reacted with a same manner similar to process 3 of Example 48. A crude product obtained was recrystallized from isopropyl ether to give compound 149 (35 mg, 0.085 mmol, 53.2%) as pale yellow crystals.

Process 4

A solution of compound 149 (35 mg, 0.085 mmol) obtained by process 3 in methylene chloride (5 ml) was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 48. A crude product obtained was recrystallized from ethanol - isopropylether to give compound I-152 (24 mg, 0.06 mmol, 71.1%) as pale yellow crystals.

M.p.: 214 - 216 °C Recrystallization solvent: ethanol isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{22}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.2}$

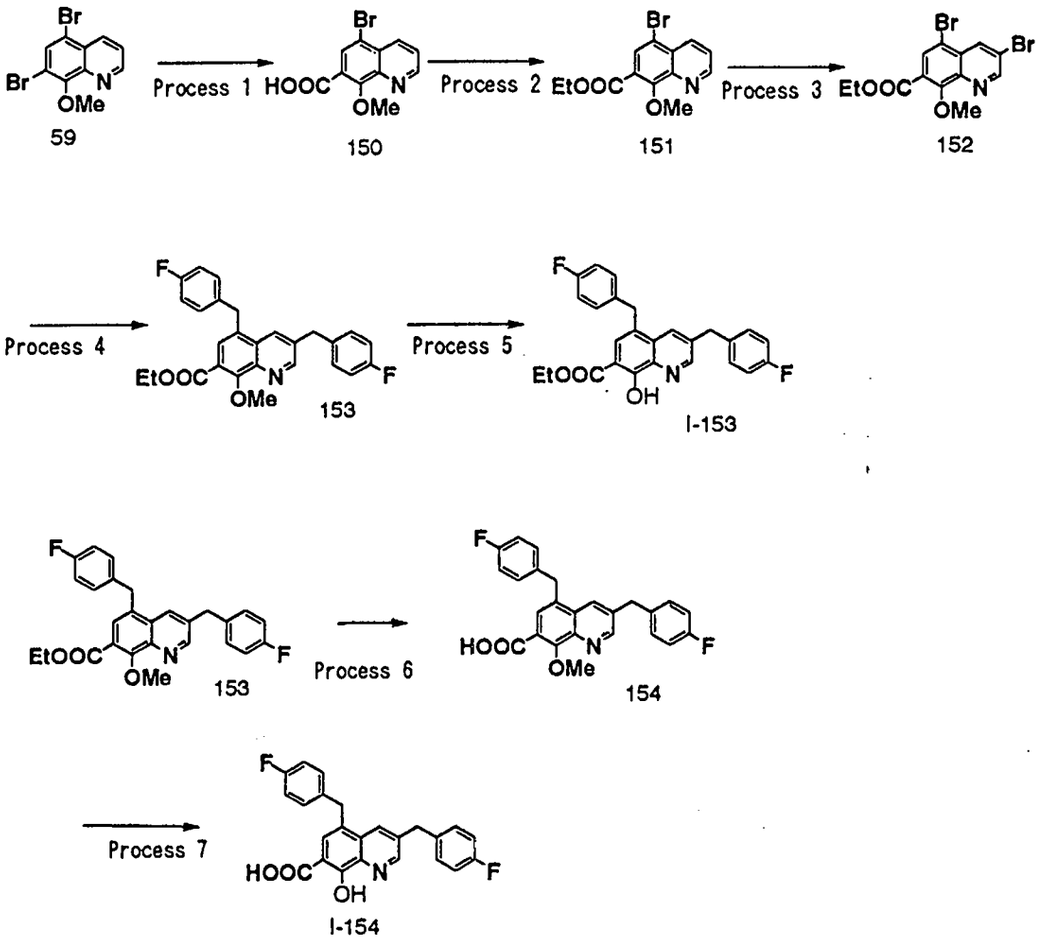
Calcd. (%): C, 65.89; H, 5.13; F, 4.74; N, 3.49.

Found. (%): C, 65.72; H, 4.90; F, 4.63; N, 3.46.

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 2.58(2H, t, J=7.5Hz), 3.17(2H, t, J=7.5Hz), 4.24 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7.2Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.35-8.41 (1H, m), 8.82-8.88 (1H, s), 11.14(1H, s), 12.21(1H,s).

Example 50

Compound I-153, I-154



Process 1

Compound 59 was reacted with a same manner similar to process 5 of Example 18 to give compound 150 (2.5 g, 8.9 mmol, 44.5%) as colorless crystals.

Process 2

Compound 150 (2.5 g, 8.9 mmol) obtained by process 1 was reacted with a same manner similar to process 9 of Example 40 to give compound 151 (667 mg, 2.1 mmol, 24.1%) as pale yellow crystals.

Process 3

Compound 151 obtained by process 2 was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 18 to give compound 152 (345 mg, 0.89 mmol, 42.2%) as pale

yellow crystals.

Process 4

To zinc powder (210 mg, 3.2 mmol) were added THF (3.0 ml), 1,2-dibromoethane (0.012 ml, 0.15 mmol), benzyl bromide (210 mg, 3.23 mmol) and chlorotrimethylsilane (0.0125 ml, 0.10 mmol), and the mixture was refluxed for 30 minutes. This reaction mixture was added to a solution of compound 152 (345 mg, 0.89 mmol) obtained by process 3 in THF (10.0 ml). Triphenylphosphine (26.0 mg, 0.1 mmol) and palladium acetate (11.0 mg, 0.05 mmol) were added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 60 °C for 10 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and 1 % sodium hydrogen carbonate solution (40 ml) was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 153 (179 mg, 0.4 mmol, 45.0%) as yellow oil.

Process 5

Compound 153 obtained by process 4 was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 19 to give a title compound I-153 (40.0 mg, 0.092 mmol, 23.1%) as pale yellow crystals.

M.p.: 137 - 139 °C Recrystallization solvent : isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{26}H_{21}F2NO_3(EtOAc)_{0.4}$

Calcd. (%): C, 70.73; H, 5.20; F, 8.11; N, 2.99.

Found. (%): C, 70.71; H, 4.75; F, 7.87; N, 3.10.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.06 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2Hz), 6.80-7.08 (8H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.81-8.84 (1H, m), 11.90(1H, s).

Process 6

To a solution of compound 153 (400.0 mg, 0.92 mmol) obtained by process 4 in ethanol (15.0 ml) was added 4 N lithium hydroxide (1 ml, 4 mmol), and the mixture was refluxed for 40 minutes. To the crude crystals obtained by evaporation under reduced pressure were added water (10.0 ml) and 2 N hydrochloric acid (3 ml, 6 mmol) with stirring. The slurry of whitish crystals were filtered to give compound 154(380 mg, 0.91 mmol, 98.5%) as colorless crystals.

Process 7

Compound 154 (139 mg, 0.33 mmol) obtained by process 6 was reacted with a same manner similar to process 6 of Example 18. The colorless crystals were recrystallized with ethyl acetate to give a title compound I-154 (85.0 mg, 0.21 mmol, 63.5%).

M.p.: 207- 209 °C Recrystallization solvent: isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{24}H_{17}F2NO_3(H_2O)_{0.2}(EtOAc)_{0.15}$

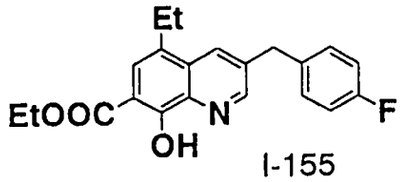
Calcd. (%): C, 69.98; H, 4.44; F, 9.00; N, 3.32.

Found. (%): C, 69.87; H, 4.08; F, 8.78; N, 3.43.

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.16 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.00-7.22 (6H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.26-8.32 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m).

Example 51

Compound I-155



I-155

Compound I-155 was prepared in a same manner similar to Example 23.

Compound I-155

M.p.: 78 - 80 °C Recrystallization solvent: isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{21}H_{20}FNO_3$

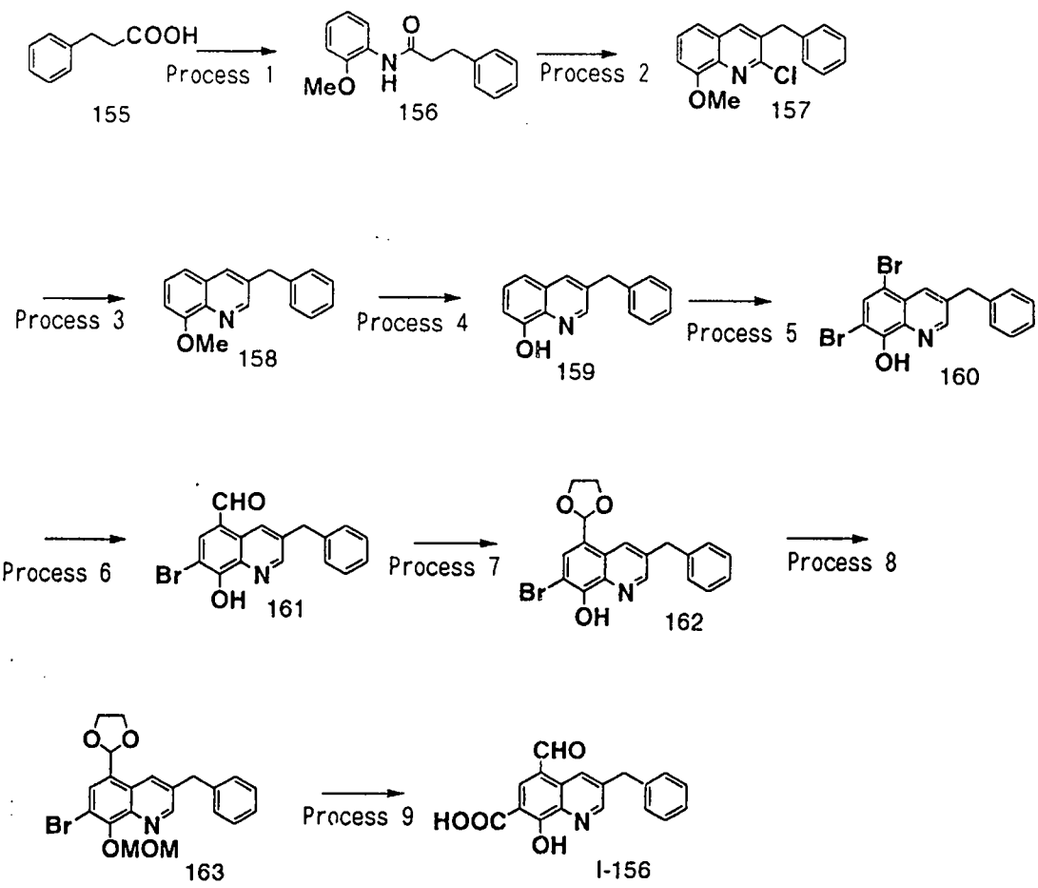
Calcd. (%): C, 71.37; H, 5.70; F, 5.38; N, 3.96.

Found. (%): C, 71.03; H, 5.71; F, 5.63; N, 3.84.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.91 (2H, q, J=6.9Hz), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.5Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.98-8.02 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m), 11.80(1H, s).

Example 52

Compound I-156



Process 1

Phenyl propionate (7.4 g, 60 mmol) was reacted with a same manner similar to process 2 of Example 40 to give compound 156 (13.6 g, 53.3 mmol, 88.8%) as light pink crystals.

Process .2

Compound 156 (13.0 g, 51 mmol) obtained by process 1 was reacted with a same manner similar to process 3 of Example 40 to give compound 157 (9.0 g, 37.8 mmol, 74.1%) as pale yellow crystals.

Process 3

Compound 157 (8.8 g, 31 mmol) obtained by process 2 was reacted with a same manner similar to process 4 of Example 40 to give compound 158 (6.2 g, 24.9 mmol, 80.2%) as pale yellow crystals.

Process 4

Compound 158 (1.8 g, 7.2 mmol) obtained by process 3 was reacted with a same manner similar to process 5 of Example 40 to give compound 159 (1.5 g, 6.4 mmol,

89.0%) as pale yellow crystals.

Process 5

Compound 159 (1.55 g, 6.6 mmol) obtained by process 4 was reacted with a same manner similar to process 6 of Example 40 to give compound 160 (1.95 g, 5.0 mmol, 75.2%) as pale yellow crystals.

Process 6

To a solution of sodium hydride (180 mg, 4.5 mmol) in THF (90 ml) was added compound 160 (1.2 g, 3.0 mmol) obtained by process 5 at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction mixture was cooled to –78 °C and a solution of 1.59 M *n*-butyl lithium in *n*-hexane solution (2.9 ml, 4.5 mmol) was added dropwise to the reaction mixture and stirred for 60 minutes. To the reaction mixture was added dropwise a solution of *N*-formyl piperidine (509 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) and stirred for 30 minutes. And a solution (10.0 ml, 20 mmol) of 2 N hydrochloric acid in THF was added dropwise to the reaction mixture and warmed up to room temperature. The saturated sodium hydrogen carbonate solution was added to the mixture with stirring. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic layer was dried over sodium sulfate. The orange crystals obtained by evaporation was washed with isopropyl ether to give compound 161 (720 mg, 2.1 mmol, 70.2%).

Process 7

To a solution of compound 161 (680 mg, 2.0 mmol) obtained by process 6 in benzene (20 ml) were added ethylene glycol (620 mg, 10.0 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (1.9 mg, 0.1 mmol), and the mixture was refluxed for 5.5 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated to give compound 162 (430 mg, 1.1 mmol, 55.7%) as dark brown oil.

Process 8

To a solution of sodium hydride (51 mg, 1.3 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise a solution of compound 162 (410 mg, 1.1 mmol) obtained by process 7 in THF (10 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, and methoxy methyl chloride (111.0 mg, 1.3 mmol) was added dropwise to the reaction mixture and

stirred at 40 °C for 60 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and ice water was added to it, and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Dark brown oil obtained by evaporation was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v) were concentrated under reduced pressure to give compound 163 (260 mg, 0.6 mmol, 55.0%) as yellow oil.

Process 9

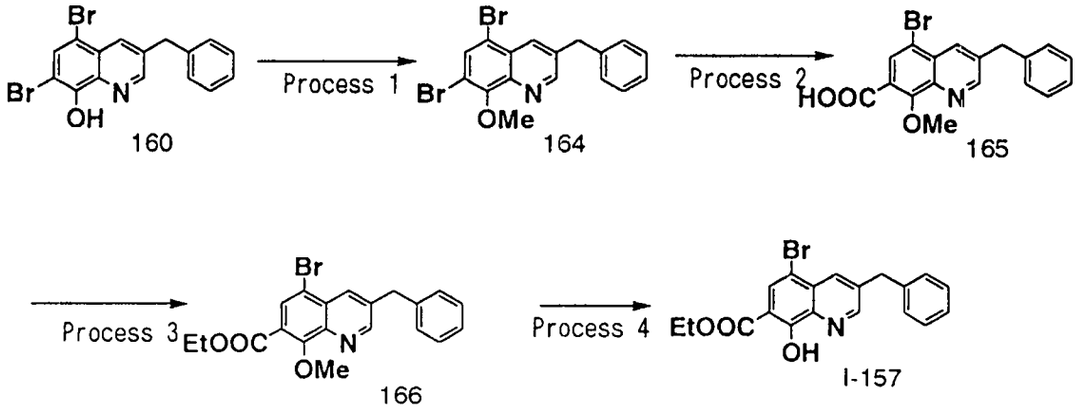
1.8 M phenyl lithium(0.67 ml, 0.6 mmol) in ether - cyclohexane (7:3 v/v) was added dropwise to ether (15 ml) and cooled to –78 °C. A solution of compound 163 (250 mg, 0.6 mmol) in ether (5 ml) was added dropwise to the solution over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes, and then CO_2 gas was injected to it for 30 minutes, and the reaction mixture was gradually warm up to 0 °C. Saturated ammonium chloride solution (10.0 ml) was added to this reaction mixture and extracted with ethyl acetate, washed with brine and dried over sodium sulfate. The yellow crystals obtained by evaporation was washed with ethyl acetate - isopropyl ether, and recrystallized with ethanol to give a title compound I-156 (35 mg, 0.11 mmol, 19.0%) as yellow crystals.

M.p.: 247 - 249 °C Recrystallization solvent: ethanol

NMR (DMSO-d_6) δ :4.36 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 8.59 (1H, s), 8.95 (1H, brs), 9.78-10.10 (2H, m).

Example 53

Compound I-157



Process 1

Compound 160 (2.1 g, 5.3 mmol) obtained by process 5 of Example 52 was reacted with

a same manner similar to process 1 of Example 46 to give compound 164 (550 mg, 1.35 mmol, 25.5%) as oil.

Process 2

Compound 164 (1.1 g, 2.7 mmol) obtained by process 1 was reacted with a same manner similar to process 8 of Example 40 to give compound 165 (440 mg, 1.2 mmol, 43.8%) as colorless crystals.

Process 3

Compound 165 (410 mg, 1.1 mmol) obtained by process 2 was reacted with a same manner similar to process 9 of Example 40 to give compound 166 (240 mg, 0.6 mmol, 55.0%) as pale yellow crystals.

Process 4

Compound 166 (100 mg, 0.25 mmol) obtained by process 3 was reacted with a same manner similar to process 4 of Example 46 to give a title compound I-157 (48.0 mg, 0.124 mmol, 49.6%) as pale yellow crystals.

M.p.: 104 – 106 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

Elemental analysis for $C_{19}H_{16}BrNO_3(EtOAc)_{0.2}$

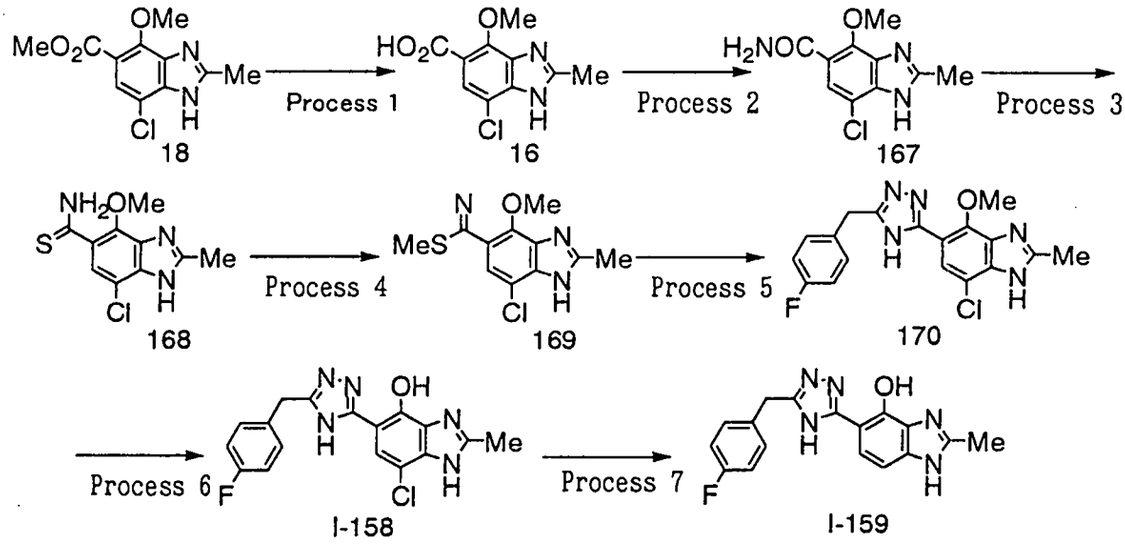
Calcd. (%): C, 58.88; H, 4.39; Br, 19.78; N, 3.47.

Found. (%): C, 58.60; H, 3.95; Br, 19.93; N, 3.57.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m), 11.95(1H, brs).

Example 54

Compound I-158, I-159



Process 1

Compound 18 (16.8 g, 66 mmol) was dissolved in a mixture of ethanol (100 ml) and water (100 ml). Lithium hydroxide (3.2 g, 134 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was refluxed for 4 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and concentrated hydrochloric acid and sodium chloride were added, and the mixture was extracted with 2-butanone. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product of compound 16 (15.8 g, 99.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 3.94 and 4.22 (3H, bs), 7.51 (1H, s).

Process .2

To a solution of compound 16 (4.0 g, 16.6 mmol) in THF (50 ml) was added triethylamine (2.0 g, 19.8 mmol) at room temperature. And a solution of chloroethyl formate (1.9 g, 17.5 mmol) in THF (5 ml) was added dropwise to the reaction mixture under ice-cooling. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and the precipitated salts was removed by filtration, and the filtrate was added dropwise to 2 N ammonia (ethanol solution, 50 ml) under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and the solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate - THF (1:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 167 (3.32 g, 83.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 4.00 and 4.36 (3H, bs), 7.50-7.80 (3H, m).

Process 3

Compound 167 (3.3 g, 13.9 mmol) was dissolved in THF (50 ml), and Lawson reagent (6.7g, 16.6 mmol) was added to the solution and refluxed for 1 hour. The reaction mixture was cooled and the solvent was evaporated under reduced pressure. Ice crush was added to the residue, and the mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid and washed with ethyl acetate. The aqueous layer was alkalized with sodium hydrogen carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and crystallized with ether to give a crude product of compound 168 (2.4 g, 67.0%). NMR (DMSO-d_6) δ: major; 2.53 (3H, s), 4.31 (3H, s), 7.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.99 (1H, s), 12.86 (1H, s), minor; 2.53 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.46 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.90 (1H, s).

Process 4

To a solution of compound 168 (2.4 g, 9.3 mmol) in THF (70 ml) was added diisopropyl ethylamine (1.2 g, 9.3 mmol) and methyl iodide (2.8 g, 20 mmol), and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. The reaction mixture was added to ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and crystallized from ether to give a crude product (2.1 g, 83.0%) of compound 169.

NMR (DMSO-d_6) δ: major; 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.18 (3H, brs), 7.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.86 (1H, s), minor; 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.00 (3H, brs), 7.20 (1H, s), 10.30 (1H, brs), 12.86 (1H, s).

Process 5

A mixture of compound 169 (300 mg, 1.1 mmol) and *p*-fluoro phenyl hydrazide acetate (280 mg, 1.66 mmol) in acetic acid (5 ml) was refluxed for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and ethyl acetate was added to the residue, and the mixture was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine. The mixture was dried over magnesium sulfate and, the residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate · methanol (50:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure and crystallized from ether to give compound 170 (330 mg, 81.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.36 (3H, brs), 7.08-7.18 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.78 (1H, s), 12.90 (1H, brs), 13.45 (1H, brs).

Process 6

Compound 170 (300 mg, 0.81 mmol) was dissolved in acetic acid (6 ml), and 47 % hydrobromic acid (2 ml) was added to it. The mixture was refluxed for 4 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution and brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation was recrystallized from acetone to give compound I-158 (200 mg, 70.0%) as colorless crystals.

M.p.: 295 °C Recrystallization solvent : acetone

Elemental analysis for $C_{17}H_{13}ClFN_5O$

Calcd. (%): C, 57.07; H, 3.66; N, 19.57; Cl, 9.91; F, 5.31.

Found. (%): C, 56.99; H, 3.59; N, 19.23; Cl, 9.59; F, 5.15.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.11 and 4.23 (2H, brs), 7.10-7.25 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.67 and 7.74 (1H, brs), 11.73 (1H, brs), 12.89 and 13.00 (1H, brs), 14.28 (1H, brs).

Process 7

Compound I-159 (100 mg, 69.0%) was obtained as colorless crystals from compound I-158 (160 mg, 0.45 mmol) by process 1 of Example 6.

M.p.: 170 °C Recrystallization solvent : acetonitrile

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}FN_5O \cdot 0.4H_2O$

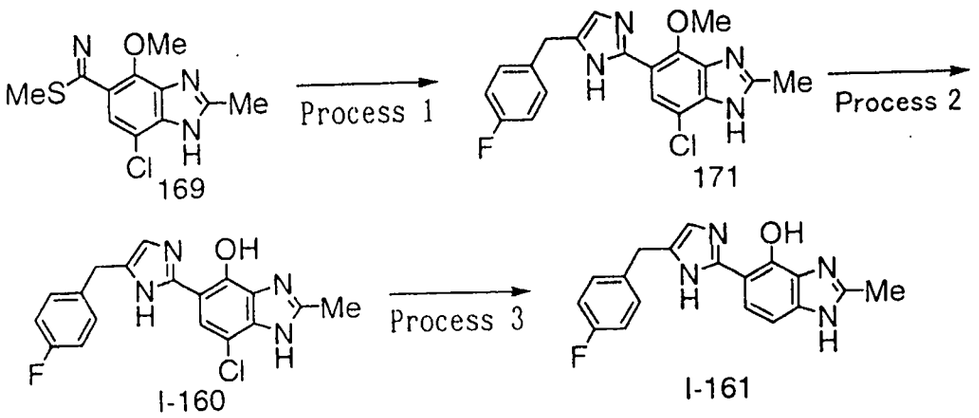
Calcd. (%): C, 61.77; H, 4.51; N, 21.19; F, 5.75.

Found. (%): C, 61.77; H, 4.32; N, 21.41; F, 5.79.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.04 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.7 Hz), 12.30 (1H, brs), 12.56 (1H, brs).

Example 55

Compound I-160, I-161



Process 1

Compound 171 (220 mg, 32.0%) was obtained from compound I-169 (500 mg, 1.85 mmol) and 1-amino -3-(4-fluoro phenyl) propane 2-on hydrochloride (560 mg, 2.75 mmol) by process 5 of Example 54. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.58 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.94 (1H, s).

Process 2

Compound I-160 (410 mg, 94 %) was obtained as colorless crystals from compound 171 (450 mg, 1.22 mmol) by process 6 of Example 54.

M.p.: 193-195 °C (dissolve) Recrystallization solvent : acetone

Elemental analysis for $C_{18}H_{14}FN_4O \cdot 0.5H_2O$

Calcd. (%): C, 59.10; H, 4.13; N, 15.32; Cl, 9.69; F, 5.19.

Found. (%): C, 59.36; H, 3.84; N, 15.22; Cl, 9.79; F, 4.91.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.58 (3H, brs), 3.96 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.00-7.03 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s).

Process 3

Compound I-161 (300 mg, 83.0%) was obtained as colorless crystals from compound I-160 (400 mg, 1.12 mmol) by process 1 of Example 6.

M.p.: 167 °C Recrystallization solvent : ethanol

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}FN_4O \cdot 0.7H_2O$

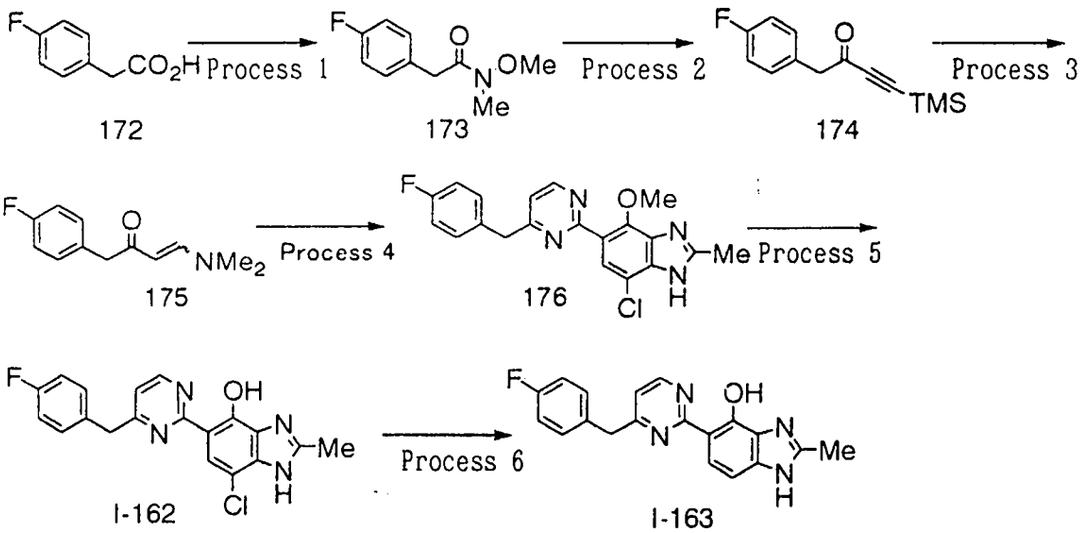
Calcd. (%): C, 64.55; H, 4.94; N, 16.73; F, 5.67.

Found. (%): C, 64.68; H, 4.87; N, 16.91; F, 5.42.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 3.94 (2H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.1Hz), 12.19 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

Example 56

Compound I-162, I-163



Process 1

Compound 172 (5 g, 32.4 mmol) was dissoved in chloroform (30 ml) and acetonitrile (15 ml). *N,O*-dimethylhydroxyamine (3.48 g, 35.6 mmol), HOBt (4.8 g, 35.6 mmol), triethylamine (3.6 g, 35.6 mmol) and WSCD (5.5 g, 35.6 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to silica gel chromatography and eluted with chloroform methanol (49:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 173 (5.27 g, 82.0%). NMR ($CDCl_3$) δ: 3.19 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.74 (2H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m).

Process 2

To a solution of trimethylsilylacetylene (982 mg, 10 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise *n*-butyllithium at –78 °C. The mixture was stirred for 30 minutes, and a solution of compound 173 (1.97 g, 10 mmol) in THF (5 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was warmed up to 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, and ammonium chloride aqueous solution was added and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product (2.1 g) of compound 174.

Process 3

To a solution of the crude product (2.1 g) of compound 174 in ethanol (10 ml) was added 40 wt% methylamine aqueous solution (20 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to silica gel chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated under reduced pressure to give compound 175 (547 mg). The yield of process 2 and 3 was 26 %.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.77 (3H, bs), 3.07 (3H, bs), 3.60 (2H, s), 4.98 (1H, d, J=12.3Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=12.3Hz).

Process 4

Compound 169 (1.36 g, 5.04 mmol) of Example 54 was dissolved in ethanol (30 ml) and ammonium chloride (280 mg, 5.24 mmol) was added to it, and the mixture was refluxed for 30 minutes. The solvent was evaporated and crystallized from ether to give quantitatively hydrochloride of amidine. This hydrochloride (280 mg, 1 mmol) was dissolved in methanol (5 ml), and compound 175 (250 mg, 1.2 mmol) and 28 % sodium methoxide solution (methanol, 1 ml, 5 mmol) were added to the solution and the mixture was refluxed for 6 hours. The mixture was cooled to room temperature and added to saturated ammonium chloride solution, and the mixture was extracted with chloroform at 3 times. The organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with chloroform - methanol (20:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 176 (260 mg 68.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.59 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.97-7.10 (3H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.1Hz).

Process 5

Compound I-162 (220 mg,88%) was obtained as colorless crystals from compound 176 (260 mg, 0.68 mmol) by process 6 of Example 54.

M.p.: 280 °C Recrystallization solvent: acetone

Elemental analysis for $C_{19}H_{14}ClFN_4O$

Calcd. (%): C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

Found. (%): C, 61.60; H, 3.75; N, 15.03; Cl, 9.69; F, 4.93.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=5.1Hz), 13.79 (1H, s).

Process 6

Compound I-163 (60 mg, 55.0%) was obtained as colorless crystals from compound I-162 (120 mg, 0.33 mmol) by process 1 of Example 6.

M.p.: 203 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

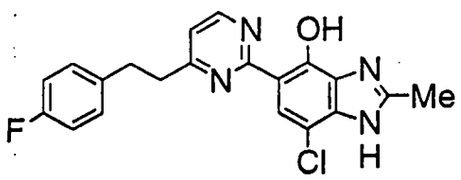
Elemental analysis for $C_{19}H_{15}FN_4O$

Calcd. (%): C, 68.25; H, 4.52; N, 16.76; F, 5.68.

Found. (%): C, 68.05; H, 4.42; N, 16.57; F, 5.43.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.59 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=5.1Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=5.1Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, d, J=5.1Hz).

Compound I-164 was prepared in same manner similar to Example 56.



I-164

Compound I-164

A colorless crystal, the yield was 87 %.

M.p.: 273 °C Recrystallization solvent : acetone

Elemental analysis for $C_{20}H_{16}ClFN_4O$

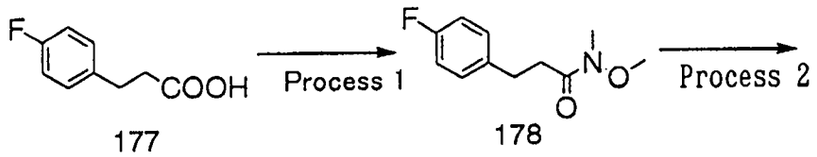
Calcd. (%): C, 62.75; H, 4.21; N, 14.64; Cl, 9.26; F, 4.96.

Found. (%): C, 62.52; H, 4.18; N, 14.34; Cl, 9.17; F, 4.70.

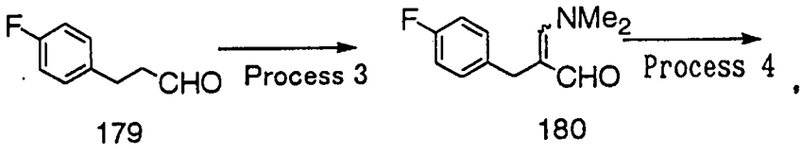
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 3.06-3.20 (4H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.4Hz), 13.02 (1H, s), 14.11 (1H, s).

Example 57

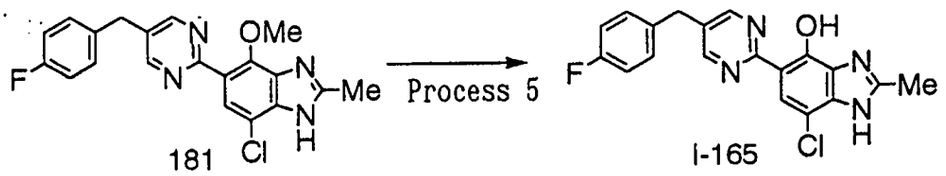
Compound I-165



177 178



179 180



181 I-165

Process 1

Compound 178 (10.97 g, 87.0%) was obtained from compound 177 (10.1 g, 60 mmol) by process 1 of Example 56.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.6Hz), 3.18 (3H, s), 3.61(3H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.16-7.26 (2H, m).

Process 2

To a solution of lithium aluminum hydride (1.31 g, 34.63 mmol) in THF (50 ml) was added dropwise a solution of compound 178 (6.65 g, 31.48 mmol) in THF (10 ml) at –78 °C. The mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 1 hour. Potassium hydrogen sulfate solution was added, and the precipitate was filtered off, and the organic layer was separated, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product (5.49 g) of compound 179.

Process 3

A solution of a crude product (5.49 g) of compound 179 and dimethyl formamide dimethylacetal (3.4 g, 31 mmol) in DMF (20 ml) was stirred at 130 °C for 8 hours. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with diethyl ether and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography. The fractions containing desired compound eluted with ethyl acetate were concentrated to give compound 180 (588 mg, 9.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.04 (6H, s), 3.80 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.06-7.12 (2H,

m), 9.03 (1H, s).

Process 4

Compound 181 (240 mg, 63.0%) was obtained from compound 180 (250 mg, 1.2 mmol) by process 4 of Example 56.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.62 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.06 (3H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.68 (2H, s).

Process 5

Compound I-165 (180 mg 78.0%) was obtained as colorless crystals from compound 181 (240 mg, 0.68 mmol) by process 6 of Example 54.

M.p.: >300 °C Recrystallization solvent : acetone

M.p.: 280 °C Recrystallization solvent : acetone

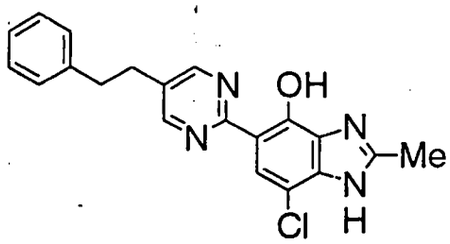
Elemental analysis for $C_{19}H_{14}ClFN_4O$

Calcd. (%): C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

Found. (%): C, 61.50; H, 3.69; N, 15.02; Cl, 10.02; F, 4.94.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.85 (2H, s), 13.00 (1H, s), 13.78 (1H, s).

Compound I-166 was prepared in a same manner similar to Example 57.



I-166

Compound I-166

A colorless crystal, the yield was 65 %.

M.p.: 293 °C Recrystallization solvent : acetone

Elemental analysis for $C_{20}H_{17}ClN_4O$

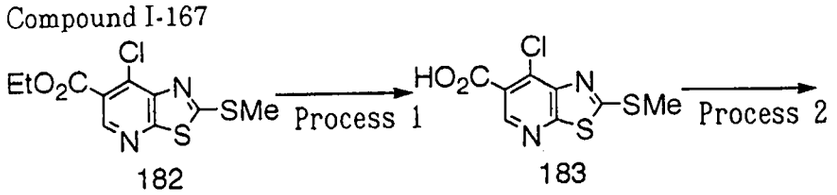
Calcd. (%): C, 65.84; H, 4.70; N, 15.36; Cl, 9.72.

Found. (%): C, 65.84; H, 4.57; N, 15.38; Cl, 9.84.

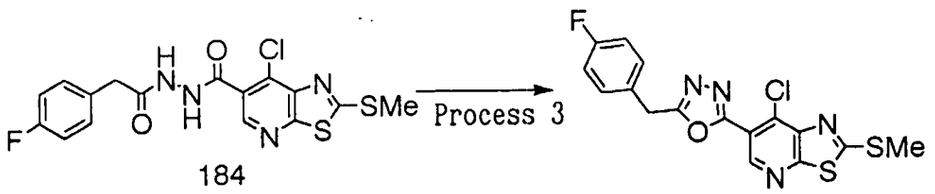
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.51 (3H, s), 2.98 (4H,m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.10 (1H, s), 8.78 (1H, s), 13.00 (1H, s), 13.85 (1H, s).

Example 58

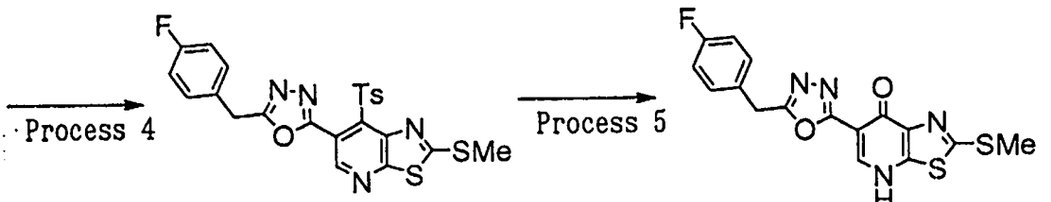
Compound I-167



182 183



184 185



186 I-167

Process 1

To a solution of dioxane - water (2:1 v/v, 60 ml) of compound 182 (3.93 g, 13.6 mmol) described in the document (J. Heterocycl. Chem., 21, 401-406, (1984)) was added lithium hydroxide (688 mg, 28.2 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. To the reaction mixture was added water (40 ml) at room temperature, and the mixture was acidified with 2 N hydrochloric acid. The precipitated crystals were filtered and washed with water to give compound 183 (3.42 g, 96.0%) as colorless crystals.

Process 2

Compound 184 (5.28 g, 84.0%) was obtained as light yellow crystals from compound 183 (3.42 g, 13.1 mmol) by process 2 of Example 9.

Process 3

Compound 185 (806 mg, 84.0%) was obtained as light blackish brown crystals from compound 184 (1.01 g, 2.46 mmol) by process 3 of Example 9.

Process 4

A solution of compound 185 (514 mg, 1.31 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinic acid (706 mg, 3.96 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed for 25 hours. Water (40 ml) was added to the reaction mixture under ice-cooling. The precipitated crystals were filtered and washed with water. The obtained crude crystals were recrystallized from ethanol to give compound 186 (583 mg, 80.0%) as colorless crystals.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.39 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.46 (4H, m), 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Process .5

To a solution of dioxane - water (5:1 v/v, 8.4 ml) of compound 186 (356 mg, 0.694 mmol) was added lithium hydroxide (33.7 mg, 1.38 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 24 hours. To the reaction mixture was added water (14 ml) under ice-cooling and the mixture was neutralized with 2 N hydrochloric acid. The precipitated crystals were filtered and washed with water. The obtained crude crystals were recrystallized from ethanol to give compound I-167 (126 mg, 43.0%) as dark yellow crystals.

M.p.: 280 - 290 °C Recrystallization solvent :ethanol

Elemental analysis for $C_{17}H_{12}FN_3O_3(H_2O)_{0.2}$

Calcd. (%): C, 50.84; H, 3.04; N, 14.82; F, 5.03; S, 16.97.

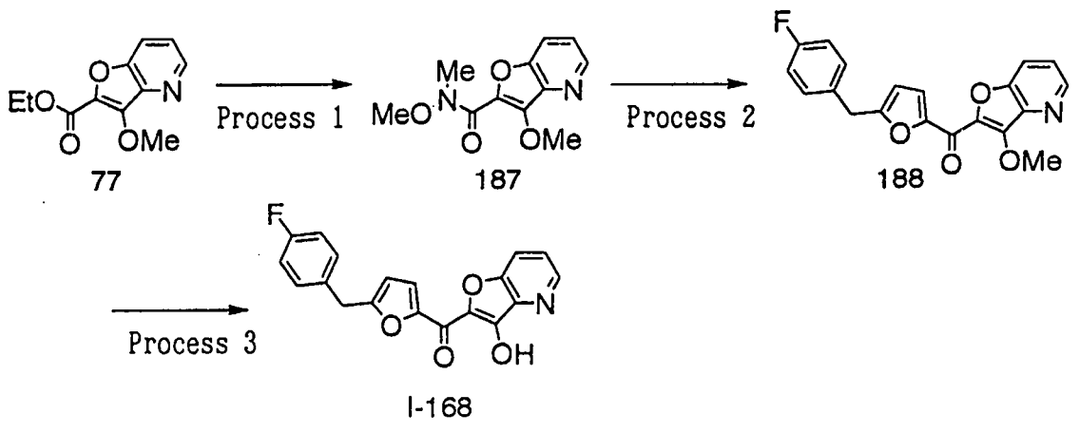
Found. (%): C, 50.55; H, 2.66; N, 14.63; F, 4.86; S, 17.08.

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.73 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.39 (1H, s).

IR (KBr) : 3442, 1603 cm^{-1}.

Example 59

Compound I-168



Process 1

A suspension of *N,O*-dimethyl hydroxyl amine hydrochloride (467 mg, 4.78 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) was cooled at –78 °C, and 1.55 M *n*-butyllithium/*n*-hexane (6.2 ml,9.61 mmol) was added dropwise to the suspension over 5 minutes, and the mixture was stirred for 3 minutes at the same temperature and for 12 minutes at 0 °C. The reaction mixture was cooled at –78 °C, and a solution of compound 77 (Refer to Example 29)(529 mg,2.39 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added to the reaction mixture and stirred for 15 minutes at the same temperature. Saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction mixture and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography and eluted with chloroform - methanol (100:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 187 (495 mg).

NMR ($CDCl_3$) δ:3.39 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 4.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.7 Hz).

Process 2

A solution of 2-bromo5-(p-fluorobenzil)furan (578 mg, 2.27 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was cooled to –78 °C, and 1.55 M *n*-butyllithium/*n*-hexane (1.4 ml, 2.17 mmol) was added dropwise to the solution over 2 minutes and stirred for 13 minutes at the same temperature. A solution of compound 187 (480 mg, 2.03 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added to the reaction mixture and stirred at the same temperature for 6 hours. Saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water , brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane - ethyl acetate (3:2 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 188 (400 mg).

NMR ($CDCl_3$) δ:4.10(2H, s), 4.57 (3H, s), 6.17 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 4.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.2 Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.5, 1.2 Hz).

Process 3

A solution of compound 188 (136 mg, 0.387 mmol) in methylene chloride (3 ml) was cooled to 0 °C, and 1.0 M boron tribromide in methylene chloride (0.58 ml,0.580 mmol)

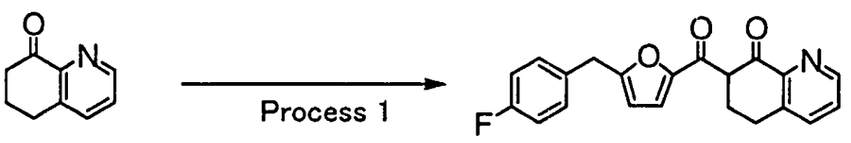
was added to the solution, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was washed with a mixture of acetone - methanol (1 :10) to give yellow solids (87 mg). And the solids were recrystallized from a mixture of acetone - methanol to give I-168 (34 mg) as yellow crystals.

M.p.: 186-188 °C Recrystallization solvent : acetone - methanol

NMR ($CDCl_3$) δ :4.13 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 4.7 Hz), 7.818 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.823 (1H, dd, J=8.6, 1.1 Hz), 8.71 (1H, dd, J=4.7, 1.1 Hz).

Example 60

Compound I-169



189 I-169

Process 1

To a solution of 6,7-dihydroxy-5H- quinoline-8-on (compound 189) (147 mg, 1.0 mmol) described in the document (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,1985, p213) in tetrahydrofuran (3 ml) was added 1 M lithium bis(trimethylsilyl) acetamide(1.2 ml, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran under ice-cooling with dry ice. The mixture was stirred for 45 minutes, and acid chloride (239 mg, 1.0 mmol) was added to the solution. The mixture was warmed up naturally and stirred for 1 hour at room temperature. To the reaction mixture was added saturated ammonium chloride solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated ammonium chloride solution, brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate. The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure concentrate to give compound I-169 (88 mg, 25.0%) as oil.

Negative ESIMS m/z 348 (M-H)

Positive ESIMS m/z 350 (M+H)

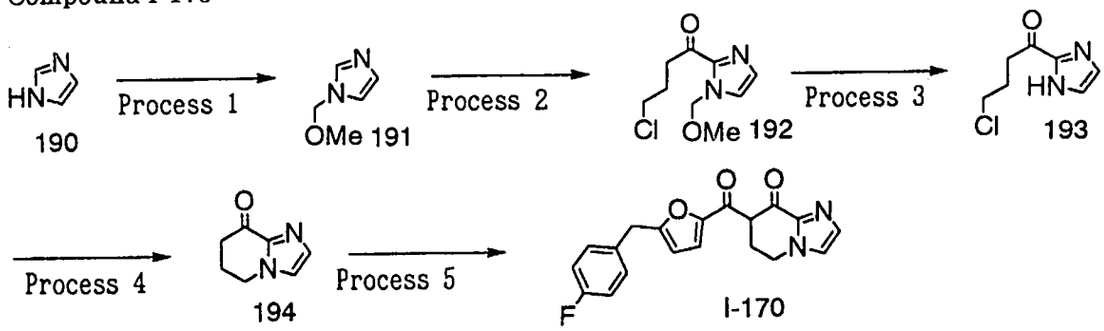
NMR ($CDCl_3$) (enol-form : keto-form = 3 :1) δ : 2.88-3.05 (4H, m), 4.00 (0.25H, s), 4.05 (0.75H, s), 4.41 (0.25H, dd, J=5.0, 9.2 Hz), 6.14 (0.25H, d, J=3.3 Hz), 6.19 (0.75H, d,

J=3.3 Hz), 6.9-7.5 (6H, m), 7.58 (0.75H, d, J=7.5 Hz), 7.68 (0.25H, d, J=8.1 Hz), 8.68 (0.75H, d, J=5.1 Hz), 8.73 (0.25H, d, J=4.8 Hz).

IR (neat): 3051, 1601, 1506, 1223, 1157, 1018, 810, 735 cm^{-1}.

Example 61

Compound I-170



Process 1

To a solution of compound 190 (5.45 g, 80.0 mmol) in methylene chloride (160 ml), were added diisopropyl ethylamine (20.9 ml, 120 mmol) and chloro methylmethyl ether (7.90 ml, 104 mmol) under ice-cooling, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated, and water was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, saturated sodium hydrogen carbonate solution, brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was distilled (84-87 °C/6 mmHg) under reduced pressure to give compound 191 (3.06 g, 34.0%) as colorless oil. NMR ($CDCl_3$) δ: 3.28 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=1.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, s).

Process 2

To a solution of compound 191 (1.12 g, 10.0 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml) was added 1.55 M *n*-butyllithium/*n*-hexane (6.77 ml, 10.5 mmol) at –40 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. A solution of Weinreb amide (2.00 g, 12.0 mmol) in tetrahydrofuran (8 ml) was added to the reaction mixture at –60 °C, and the mixture was stirred for 30 minutes at the same temperature. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue obtained by evaporation under reduced pressure was subjected to silica gel column chromatography and eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:1 v/v). The fractions containing desired

compound were concentrated under reduced pressure to give compound 192 (2.19 g) as colorless oil.

Process 3

To a solution of compound 192 (2.14 g) obtained by process 2 in dioxane (30 ml) was added 6 N hydrochloric acid (10 ml), and the mixture was stirred at 80 °Cfor 3 hours. The solvent was evaporated and neutralized with sodium hydroxide aqueous solution. The precipitated crystals were filtered, washed with water and dried to give compound 193 (840 mg. 49.0%) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23 (2H, quintet, J=6.9 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.27 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).

Process 4

To a solution of compound 193 (556 mg, 3.22 mmol) in acetonitrile (16 ml) were added potassium carbonate (890 mg, 6.44 mmol) and sodium iodide (480 mg, 3.20 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then it was stirred at 70 °C for 20 hours. The residue obtained by evaporation was subjected to silica gel column chromatography and eluted with chloroform - methanol (9:1 v/v). The fractions containing desired compound were concentrated under reduced pressure to give compound 194 (358 mg, 82.0%) as colorless crystals.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39 (2H, m), 2.77 (2H, m), 4.26 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=0.9 Hz).

Process 5

Compound I-170 (69 mg, 20.0%) was obtained as yellow oil from compound 194 (136 mg, 1.00 mmol) by process 1 of Example 60.

FABMS m/z 339 (M+H)+

High resolution mass analysis for $C_{19}H_{16}FN_2O_3$

Calcd. (m/z):339.1145.

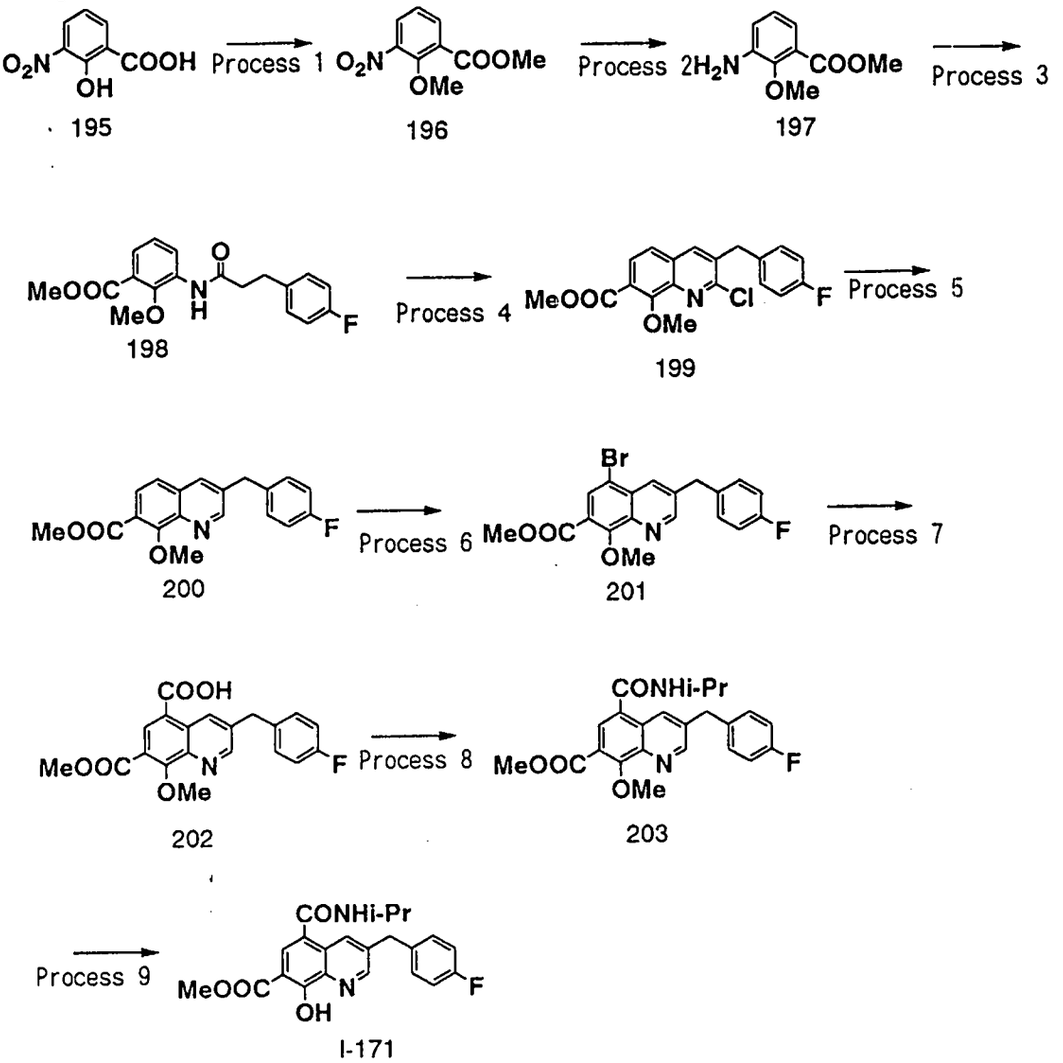
Found. (m/z):339.1153.

NMR ($CDCl_3$) (enol-form : keto-form = 1:1) δ: 2.50-2.62 and 2.72-2.86 (total 1H, both m), 3.28 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.01 and 4.05(total 2H, both s), 4.08-4.70 (total 3H, m), 6.17 and 6.6.22 (total 1H, both d, J=3.6 Hz), 6.96-7.42 (7H, m).

IR (neat) : 3014, 1660, 1508, 1227, 1213, 1205 cm^{-1}.

Example 62

Compound I-171



195 196 197 198 199 200 201 202 203 I-171

Process 1

To a solution of 3-nitro salicylic acid (51 g, 279 mmol) of compound 195 in DMF (250 ml) was added potassium carbonate (77 g) and added dropwise dimethyl sulfate (58 ml) keeping under 25 °C. The reaction mixture was stirred over night at room temperature, and ammonium chloride solution was added to it, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product (56.3 g) of compound 196 as colorless crystals.

Process 2

The crude product (56.3 g) of compound 196 was dissolved in a mixture of ethanol (200 ml) – dioxane (200 ml) - water (40 ml). A suspension of 10 % palladium carbon (2.82 g) in

water (20 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 5.5 hours under hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through celite pad, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Water (300 ml) was added to the residue, and the reaction mixture was extracted twice with ether. The extract was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude product (48.4 g, 266 mmol) of compound 197 as oil.

Process 3

Compound 198 (78.5 g, 237.0 mmol, 89.1%) was obtained as crystals from compound 109 (47.0 g, 279 mmol) of Example 40 and the crude product (48.4 g, 266 mmol) of compound 197 of Example 40.
M.p.: 90 – 92 °C

Process 4

Compound 199 (24.2 g, 28.5%) was obtained as crystals from compound 198 (78.0 g, 235 mmol) by process 3 of Example 40.
M.p.: 126 – 127 °C

Process 5

Compound 200(19.3 g, 89.2%) was obtained as crystals from compound 199 (23.9 g, 66.4 mmol) by process 4 of Example 40.
M.p.: 60 – 60.5 °C

Process 6

To a solution of Compound 200 (32.3 g, 99.2 mmol) in acetic acid (400 ml) were added sodium acetate (10.4 g, 127 mmol) and a solution of bromine (5.62 ml, 109 mmol) in acetic acid (10 ml) was added dropwise over 15 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour 40 minutes, and sodium acetate (10.4 g, 127 mmol) and a solution of bromine (5.62 ml, 109 mmol) in acetic acid (10 ml) were added to the reaction mixture in the same way. The mixture was stirred for 1.5 hours, and sodium acetate (20.4 g, 249 mmol) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred under ice-cooling. To the reaction mixture were added 10 % sodium hydrogen sulfite aqueous solution (260 ml) and water (250 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. The precipitated crystals were filtered and washed with water. The obtained crystals were dissolved in ethyl acetate (600 ml) and washed successively with 10 %

sodium hydrogen sulfite aqueous solution, sodium hydrogen carbonate aqueous solution water, and dried over magnesium sulfate. The crystallized residue obtained by evaporation under reduced pressure was recrystallized from acetone - hexane to give compound 201 (37.4 g, 92.5 mmol, 93.2%) as crystals.

M.p.: 110 – 111 °C

Process 7

To a suspension of compound 201 (3.05 g, 7.55 mmol), palladium acetate (II) (339 mg, 1.51 mmol) and 1,3-bis(diphenyl phosphino)propane (781 mg, 1.89 mmol) in dimethylsulfoxide (60 ml) were added triethylamine (10.5 ml, 75.3 mmol) and water (15 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then it was stirred at room temperature for 1 hour under carbon monoxide atmosphere of 1 atm and 2 hours at 70 °C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (120 ml) and water (120 ml), and it was filtrated through celite pad. The filtrate was washed with ethyl acetate (60 ml) and water (60 ml). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure, and 10 % citric acid solution (60 ml) was added to the residue. The precipitated crystals were filtered, washed with water and recrystallized from ethyl acetate - methanol (1:1 v/v) to give compound 202 (2.16 g, 58.5 mmol,78.0%) as dark brown crystals.

Process 8

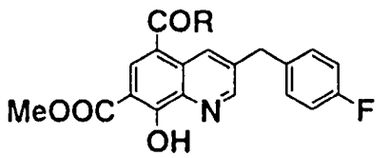
To a suspension of compound 202 (199 mg, 0.539 mmol) and 1-hydroxy benzotriazole (7.5 mg, 0.056 mmol) in DMF (2 ml) were added isopropyl amine (0.056 ml, 0.66 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (125 mg, 0.652 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 90 minutes. Water (4 ml) was added dropwise to the reaction mixture at room temperature. The precipitated crystals were filtered and washed with water to give compound 203 (194 mg, 88.0%) as colorless crystals.

Process 9

To a solution of compound 203 (90.0 mg, 0.219 mmol) in methylene chloride (4.5 ml) was added dropwise 1 M boron tribromide (0.880 ml, 0.880 mmol) in methylene chloride under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes. Water (9 ml) was added to the reaction mixture under ice-cooling. The precipitated crystals were filtered, washed with water and recrystallized with ethyl acetate to give a title compound I-171 (31.6 mg, 0.08mmol, 36.0%) as dark brown crystals.

M.p.: 210 – 212 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
NMR (DMSO-d_6) δ : 1.16 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, brd), 8.51 (1H, m), 8.90 (1H, m).

Compound I-172 to I-179 were prepared in a same manner similar to Example 18 and Example 62.



I-172～ I-179

I-172 : R=NH_2
I-173 : R=NHMe
I-174 : R=NHEt
I-175 : R=NHn-Pr
I-176 : R=piperidine
I-177 : R=NHBn
I-178 : R=NMe_2
I-179 : R=OMe

Compound I-172
M.p.: 247 – 249 °C Recrystallization solvent: methanol - isopropanol
NMR (DMSO-d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.48 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.90 (1H, d, J=4.2 Hz).

Compound I-173
M.p.: 219 – 221 °C Recrystallization solvent: methanol
NMR (DMSO-d_6) δ : 2.81 (3H, d, J=4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.52 (1H, brt), 8.67 (1H, m), 8.90 (1H, m).

Compound I-174
M.p.: 198-200 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.49 – 3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.14 – 7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-175
M.p.: 190-193 °C Recrystallization solvent: acetone - ether
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02(3H, t, J=7.5Hz), 1.68(2H, m), 3.46(2H, m), 4.04(3H, s), 4.15(2H, s), 6.06(2H, m), 6.99(2H, m), 7.17(1H, m), 8.04(1H, s), 8.64(1H, s), 8.83(1H,s).

Compound I-176

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.04-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.45 (1H, d, J=1.5Hz).

Compound I-177

M.p.: 228 – 230 °C Recrystallization solvent: methanol

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.15 (2H, m), 7.28 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.14 (1H, brt).

Compound I-178

M.p.: 158-161 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.14 (1H, br.s), 7.01 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.13 – 7.19 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.89 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.94 (1H, br.s).

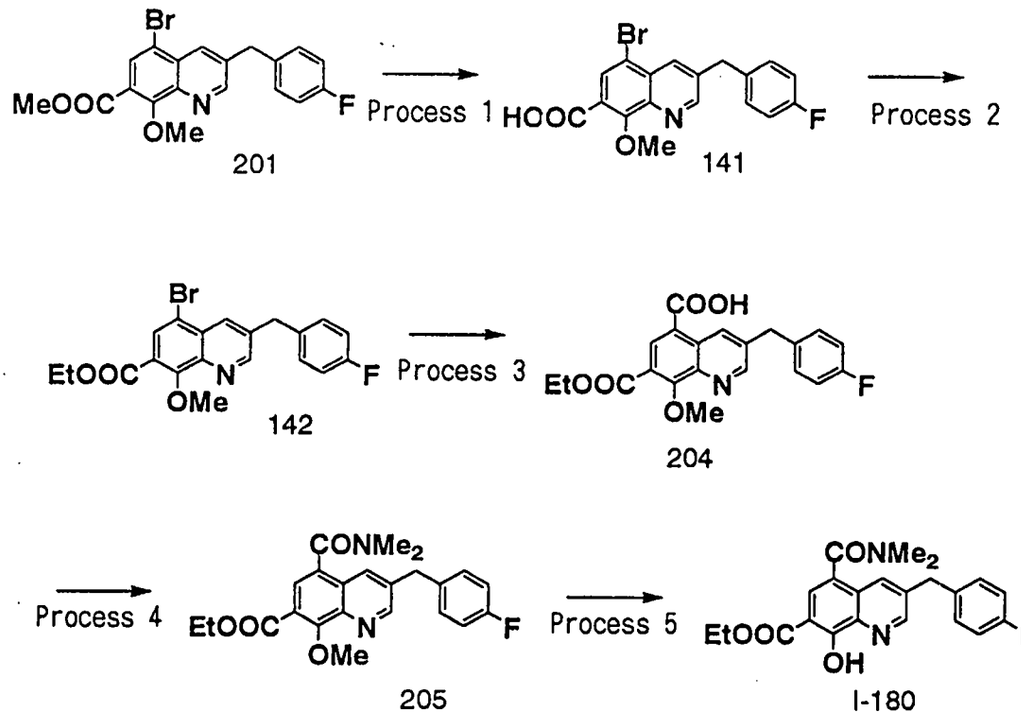
Compound I-179

M.p.: 159-163 °C Recrystallization solvent: acetone - isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 4.20(2H, s), 7.01(2H, m), 7.20(2H, m), 8.76(1H, s), 8.88(1H, s), 9.30(1H,s).

Example 63

Compound I-180



Process 1

To a solution of compound 201 (1.5 g, 3.71 mmol) in tetrahydrofuran (12.5 ml)-methanol (12.5 ml) was added 2 N sodium hydroxide aqueous solution (2.20 ml, 4.45 mmol) under ice-cooling, and the mixture was refluxed for 30 minutes. 2 N hydrochloric acid (2.2 ml) and water (75 ml) were added to the reaction mixture at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes under ice-cooling. The precipitated crystals were filtered and washed with water to give compound 141 (1.4 g, 97.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.23 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.40 (1H, brs).

Process 2

To a solution of compound 141 (1.4 g, 3.59 mmol) in methylene chloride (30 ml) were added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (827 mg, 4.31 mmol) and 1-hydroxy benzotriazole (566 mg, 4.31 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 40 minutes. Ethanol (20 ml) and triethylamine (0.60 ml, 4.31 mmol) were added to the reaction mixture, and the mixture was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was cooled and evaporated under reduced pressure. Ice water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated sodium hydrogen carbonate solution, brine and dried over magnesium sulfate. The residue obtained by evaporation

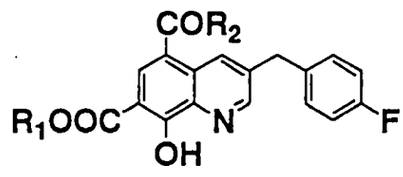
under reduced pressure was purified with column chromatography (ethyl acetate: n-hexane = 1:2 - 1:1) to give compound 142 (1.30 g, 87.0%).
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, s), 4.21 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

Process 3
Compound 204 (2.38 g, 87.0%) was obtained as pale yellow crystals from compound 142 (3.0 g, 7.18 mmol) by process 7 of Example 62.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.40 (1H, brs).

Process 4
Compound 205 (173 mg, 81.0%) was obtained as colorless crystals from compound 204 (200 mg, 0.52 mmol) by process 8 of Example 62.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.83 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.23 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

Process 5
A title compound I-180 (90 mg, 55.0%) was obtained pale yellow crystals from compound 205 (170 mg, 0.41 mmol) by process 9 of Example 62.
M.p.:127 - 128°C Recrystallization solvent: methanol - diisopropylether
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.90 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.07 (1H, brs).

Compound I-181 to I-190 were prepared in a same manner similar to Example 63.



I-181 ~ I-190

I-181 :	R1=Et	R2=NHMe
I-182 :	R1=Et	R2=NHEt
I-183 :	R1=Et	R2=NHn-Pr
I-184 :	R1=Et	R2=piperidine
I-185 :	R1=Et	R2=$NHCH_2CH_2OH$
I-186 :	R1=Et	R2=NHBn
I-187 :	R1=Et	R2=NHPh
I-188 :	R1=i-Pr	R2=NH_2
I-189 :	R1=i-Pr	R2=NHMe
I-190 :	R1=i-Pr	R2=NMe_2

Compound I-181

M.p.:208 - 210°C Recrystallization solvent : methanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.30 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

Compound I-182

M.p.: 153-155 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.57 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.28 (2H, s), 4.55 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.91 (1H, brs), 7.03-7.12 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.36 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.26 (1H, brs).

Compound I-183

M.p.: 134-137 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.79 (2H, m), 3.49 (2H, q, J=6.5 Hz), 4.23(2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.93 (1H, brs), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.16 (1H, s).

Compound I-184

M.p.: 140-143 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10-1.50 (2H, m), 1.48 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.60-1.74 (4H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.54-3.96 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.50 (1H, s), 12.39 (1H, brs).

Compound I-185

M.p.: 194 - 195°C Recrystallization solvent : ethyl acetate - methanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.65-3.74 (2H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.14 (2H,

s), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.94-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.13 (1H, brs).

Compound I-186

M.p.: 214-217 °C Recrystallization solvent: ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.15 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.70 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.35 (1H, brs), 6.95-7.04 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.31-7.42 (5H, m), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=1.5 Hz), 12.14(1H, brs).

Compound I-187

M.p.:168°C Recrystallization solvent : ethyl acetate - diisopropylether

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.15 (2H, s), 4.53 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.94-7.70 (9H, m), 7.77 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 12.17 (1H, brs).

Compound I-188

M.p.: 218-219 °C Recrystallization solvent: acetone - ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.17 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.3 Hz), 5.92 (2H, brs), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.29 (1H, brs).

Compound I-189

M.p.: 208-209 °C Recrystallization solvent: acetone - methanol

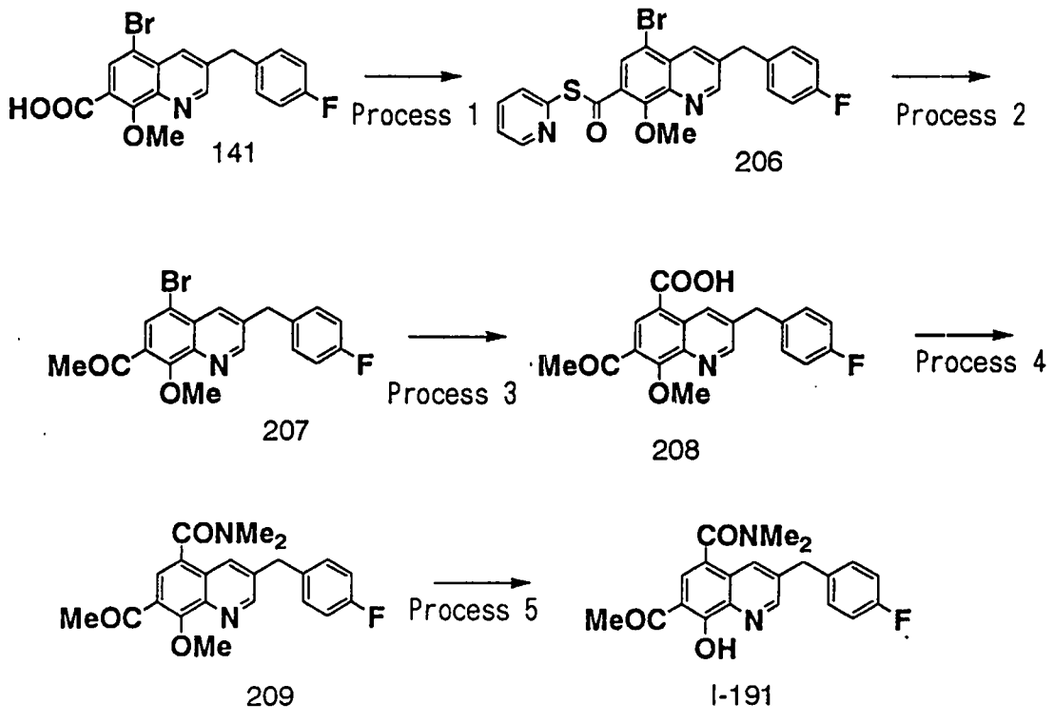
NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (6H, d, J=6.2 Hz), 3.08 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.23 (1H, brs).

Compound I-190

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.78 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.36 (1H, sep, J=6.3 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.23 (1H, brs).

Example 64

Compound 191



Process 1

To a solution of compound 141 (390 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) were added 2,2'-dipyridyldisulfide (242 mg, 1.1 mmol) and triphenyl phosphine (288 mg, 1.1 mmol). After being stirred for 2 hours, 2,2'-dipyridyldisulfide (242 mg, 1.1 mmol) and triphenyl phosphine (288 mg, 1.1 mmol) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was allowed to stand over night and evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography and crystallized from diisopropyl ether to give compound 206 (436 mg, 90%).

Process 2

To a solution of compound 206 (2.20 g, 4.55 mmol) obtained by process 1 in tetrahydrofuran (50 ml) was added 1M methyl magnesium bromide (5.0 ml, 5.0 mmol) under ice-cooling with dry ice. After 40 minutes, 1M methyl magnesium bromide (0.9 ml, 0.9 mmol) was added to the reaction mixture. After 15 minutes, saturated ammonium chloride solution was added to reaction mixture, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated, and the residue was subjected to column chromatography and crystallized with *n*-hexane - diisopropyl ether to give compound 207 (1.64 g, 93.0%).

Process 3

Compound 207 (1.6 g, 4.2 mmol) obtained by process 2 was reacted with a same manner similar to process 7 of Example 62 to give compound 208 (1.18 g, 3.34 mmol, 80.5%) as colorless crystals.

Process 4

Compound 208 (194.3 mg, 0.55 mmo) obtained by process 3 was reacted with a same manner similar to process 8 of Example 62 to give compound 209 (148 mg, 0.39 mmoll, 70.7%) as colorless crystals.

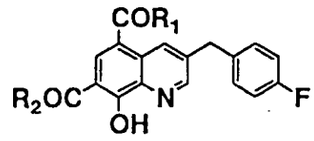
Process 5

Compound 209 (100.0 mg, 0.26 mmol) obtained by process 4 was reacted with a same manner similar to process 3 of Example 45 to give a title compound I-191 (51.8 mg, 0.39 mmol, 54.4%) as light green crystals.

M.p.:141 - 142 °C Recrystallization solvent : ethanol - isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.74 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.18(3H, s), 4.16 (2H, s), 6.96-7.06(2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.82-8.90(1H, m).

Compound I-192 to I-243 were prepared in a same manner similar to process 3 of Example 45, process 7 and 8 of Example 62 and Example 64.



I-192 ~ I-243

I-192 : R1=NH_2	R2=Me	I-219 : R1=NH_2	R2=Ph
I-193 : R1=NHMe	R2=Me	I-220 : R1=NHMe	R2=Ph
I-194 : R1=NHi-Pr	R2=Me	I-221 : R1=NHEt	R2=Ph
I-195 : R_1=piperidine	R2=Me	I-222 : R1=NHi-Pr	R2=Ph
I-196 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Me	I-223 : R_1=piperidine	R2=Ph
I-197 : R1=NHBn	R2=Me	I-224 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Ph
I-198 : R1=NHPh	R2=Me	I-225 : R1=NHBn	R2=Ph
I-199 : R1=NH_2	R2=Et	I-226 : R1=NHPh	R2=Ph
I-200 : R1=NHMe	R2=Et	I-227 : R1=NMe_2	R2=Ph
I-201 : R1=NHEt	R2=Et	I-228 : R1=OMe	R2=Ph
I-202 : R1=NHi-Pr	R2=Et	I-229 : R1=NH_2	R2=4-F-Ph
I-203 : R_1=piperidine	R2=Et	I-230 : R1=NHMe	R2=4-F-Ph
I-204 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Et	I-231 : R1=NHEt	R2=4-F-Ph
I-205 : R1=NHBn	R2=Et	I-232 : R1=NHi-Pr	R2=4-F-Ph
I-206 : R1=NHPh	R2=Et	I-233 : R_1=piperidine	R2=4-F-Ph
I-207 : R1=NMe_2	R2=Et	I-234 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=4-F-Ph
I-208 : R1=NH_2	R2=i-Bu	I-235 : R1=NHBn	R2=4-F-Ph
I-209 : R1=NHEt	R2=i-Bu	I-236 : R1=NHPh	R2=4-F-Ph
I-210 : R1=NHi-Pr	R2=i-Bu	I-237 : R1=NMe_2	R2=4-F-Ph
I-211 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=i-Bu	I-238 : R1=OMe	R2=4-F-Ph
I-212 : R1=NH_2	R2=cyclohexane	I-239 : R1=NH_2	R2=2-thiophen
I-213 : R1=NHMe	R2=cyclohexane	I-240 : R1=NHMe	R2=2-thiophen
I-214 : R1=NMe_2	R2=cyclohexane	I-241 : R1=NHEt	R2=2-thiophen
I-215 : R1=OMe	R2=cyclohexane	I-242 : R1=NHBn	R2=2-thiophen
I-216 : R1=NH_2	R2= -$(CH_2)_3OMe$	I-243 : R1=NMe_2	R2=2-thiophen
I-217 : R1=NHMe	R2= -$(CH_2)_3OMe$		
I-218 : R1=NMe_2	R2= -$(CH_2)_3OMe$		

Compound I-192

M.p.: 230 - 232 ℃ Recrystallization solvent : diethylether

NMR (DMSO) δ : 2.75 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.89 (1H, s).

Compound I-193

M.p.: 207 - 209 ℃ Recrystallization solvent : ethanol - diethylether

NMR (DMSO) δ : 2.75 (3H, s), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=4.7Hz), 8.70 (1H, s),.8.90 (1H, s).

Compound I-194

M.p.: 211 - 213 ℃ Recrystallization solvent : ethanol - diethylether

NMR (DMSO) δ : 1.17 (6H, d, J=6.6Hz), 2.75 (3H, s), 4.10 (1H, sept, J=6.7Hz), 4.23 (2H,

s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7.7Hz), 8.53 (1H, s), 8.90 (1H, s).

Compound I-195

M.p.:191 - 193 °C Recrystallization solvent : ethanol – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00-1.80 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.12 (2H, m), 3.48-4.02 (2H, m), 4.16(2H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.78-7.82 (1H, m), 8.86-7.92(1H, m).

Compound I-196

M.p.:180 - 183 °C Recrystallization solvent :ethyl acetate – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.78 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.58-3.64(2H, m), 3.66-3.74(2H, m), 4.16 (2H, s), 6.37-6.49(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 8.04(1H, s), 8.64-8.67(1H, m), 8.77-8.84(1H, m).

Compound I-197

M.p.:208 - 210 °C Recrystallization solvent : ethanol - diethylether

NMR (DMSO) δ : 2.75 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.1Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.27-7.34 (5H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.12 (1H, t, J=5.5Hz).

Compound I-198

M.p.: 212 - 215 °C Recrystallization solvent :isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.76 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.10-7.28(3H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.60-7.70(2H, m), 7.80-8.08(1H, brs), 8.12 (1H, s), 8.60-8.66 (1H, m), 8.72-8.80 (1H, m).

Compound I-199

M.p.: 217 - 219 °C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.18 (2H, s), 5.85 (2H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.0Hz).

Compound I-200

M.p.:214-216°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 6.09 (1H, bs), 6.97-7.04 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.68 (1H, s),

8.79 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-201

M.p.:194-195°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.50-3.59 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.07 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.79(1H, d, J=1.8Hz).

Compound I-202

M.p.:196-197°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (6H, d, J=6.5 Hz), 3.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 5.82 (1H, bs), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-203

M.p.:136-138°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00-1.75 (6H, m), 3.00-3.17 (4H, m), 3.60 (1H, bs), 3.92 (1H, bs), 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-204

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.41 (3H, s), 3.61 (2H, d, J=5.0 Hz), 3.71 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.41 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-205

M.p.:201-203°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.14 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=5.5 Hz), 6.41 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-206

M.p.:196 - 197 °C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.12 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.13-7.26 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.67 (2H, d, J=7.6Hz), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=2.1Hz).

Compound I-207

M.p.:150-152°C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.18 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-208

M.p.:178 – 180 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05(6H,d, J=6.7Hz), 2.30(1H, m), 3.00(2H, d, J=6.7Hz), 4.18(2H, s), 5.68-6.12(2H, brs), 6.95-7.05(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.16(1H, s), 8.74-8.78(1H, m), 8.80-8.84(1H, m).

Compound I-209

M.p.:170 – 171 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.36(1H, m), 3.04(2H, d, J=6.7Hz), 3.50-3.62(2H, m), 4.17(2H, s), 5.95-6.03(1H, m), 6.96-7.05(2H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.02(1H, s), 8.60-8.64(1H, m), 8.79-8.82(1H, m).

Compound I-210

M.p.:171 – 173 °C Recrystallization solvent : ethanol – isopropyl ether

NMR (DMSO) δ : 0.97(6H, d, J=6.4Hz), 1.17(6H, d, J=6.4Hz), 2.23(1H, sept, J=6.7Hz), 3.07(2H, d, J=6.7Hz), 4.04-4.16(1H, m), 4.23(2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 7.96(1H, s), 8.38(1H, d, J=7.6Hz), 8.52(1H, d, J=1.8Hz), 8.89(1H, d, J=1.5Hz).

Compound I-211

M.p.:140 – 142 °C Recrystallization solvent : ethanol – isopropyl ether

NMR (DMSO) δ : 0.97(6H, d, J=6.7Hz), 2.24(1H, sept, J=6.7Hz), 3.07(2H, d, J=6.7Hz), 3.29(3H, s),3.30-3.49(4H, m), 4.22(2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.03(1H, s), 8.62(1H, d, J=1.8Hz), 8.65(1H, brs), 8.89(1H, d, J=2.1Hz).

Compound I-212

M.p.: 260 - 262 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ :1.30-2.00(10H, m), 3.38-3.49(1H, m), 4.18(2H, s), 5.70-6.00(1H, brs), 6.96-7.04(2H, m), 7.16-7.22(2H, m), 8.15(1H, s), 8.72-8.76(2H, m), 8.80-8.82(1H, m).

Compound I-213

M.p.:163 - 164 °C Recrystallization solvent : isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ :1.20-2.00(10H, m), 3.08(3H, d, J=2.3Hz), 3.36-3.48(1H, m), 4.16(2H, s), 6.00-6.11(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 8.01(1H, s), 8.62-8.68(1H, m), 8.78-8.82(1H, m).

Compound I-214

NMR ($CDCl_3$) δ :1.06-2.00(10H, m), 2.80(3H, s), 3.19(3H, s), 3.28-3.44(1H, m), 4.16(2H, s), 6.96-7.08(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.78-7.86(2H, m), 8.80-8.92(1H, m), 13.6-14.2(1H, brs).

Compound I-215

M.p.:163 - 164 °C Recrystallization solvent : isopropyl ether – isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ :1.20-2.00(10H, m), 3.08(3H, d, J=2.3Hz), 3.36-3.48(1H, m), 4.16(2H, s), 6.00-6.11(1H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 8.01(1H, s), 8.62-8.68(1H, m), 8.78-8.82(1H, m).

Compound I-216

M.p.:165°C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.04-2.14 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.17 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 6.96-7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.81 (2H, s).

Compound I-217

M.p.:148°C Recrystallization solvent : ethyl acetate – diisopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.14 (2H, m), 3.07 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.16 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=1.2 Hz), 12.63 (1H, brs).

Compound I-218

M.p.:123 - 126°C Recrystallization solvent : ethyl acetate – diisopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.13 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.21 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.35 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=1.2 Hz), 13.44 (1H, brs).

Compound I-219

M.p.: 259 – 261 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{24}H_{17}FN_2O_3$
Calcd. (%): C, 71.99; H, 4.28; F, 4.74; N, 7.00.
Found. (%): C, 71.87; H, 4.15; F, 4.63; N, 6.90.
NMR ($CDCl_3$) δ : 4.20 (2H, s), 5.76 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.82 (1H, m), 8.85 (1H, m).

Compound I-220
M.p.: 88 – 89 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{25}H_{19}FN_2O_3(H_2O)_{0.6}$
Calcd. (%): C, 70.61; H, 4.79; F, 4.47; N, 6.59.
Found. (%): C, 70.52; H, 4.58; F, 4.33; N, 6.43.
NMR ($CDCl_3$) δ : 3.02 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.18 (2H, s), 6.00 (1H, brq), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.81 (1H, m).

Compound I-221
M.p.: 70 – 72 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{26}H_{21}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$
Calcd. (%): C, 71.38; H, 5.07; F, 4.34; N, 6.40.
Found. (%): C, 71.25; H, 5.08; F, 4.32; N, 6.46.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.50 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.95 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.72 (1H, m), 8.80 (1H, m).

Compound I-222
M.p.: 77 – 78 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{27}H_{23}FN_2O_3(H_2O)_{1.0}$
Calcd. (%): C, 70.42; H, 5.47; F, 4.13; N, 6.08.
Found. (%): C, 70.47; H, 5.32; F, 4.01; N, 5.93.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.19 (2H, s), 4.29 (1H, m), 5.79 (1H, brd), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.67 (1H, m), 8.80 (1H, m).

Compound I-223
M.p.:150 – 151 °C Recrystallization solvent : methanol – isopropyl ether

Elemental analysis for $C_{29}H_{25}FN_2O_3$
Calcd. (%): C, 74.34; H, 5.38; F, 4.05; N, 5.98.
Found. (%): C, 74.07; H, 5.25; F, 4.01; N, 5.87.
NMR ($CDCl_3$) δ : 1.12 (1H, m), 1.29 (1H, m), 1.58 (4H, m), 3.08 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.90 (1H, m).

Compound I-224
M.p.:178 – 180 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{27}H_{23}FN_2O_4$
Calcd. (%): C, 70.73; H, 5.06; F, 4.14; N, 6.11.
Found. (%): C, 70.46; H, 4.89; F, 4.04; N, 6.03.
NMR ($CDCl_3$) δ : 3.34 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.19 (2H, s), 6.33 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.73 (1H, m), 8.81 (1H, m).

Compound I-225
M.p.:164 – 165 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{31}H_{23}FN_2O_3$
Calcd. (%): C, 75.90; H, 4.73; F, 3.87; N, 5.71.
Found. (%): C, 75.54; H, 4.56; F, 3.82; N, 5.63.
NMR ($CDCl_3$) δ : 4.19 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.26 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.33 (5H, m), 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.81 (1H, m).

Compound I-226
M.p.:103 – 104 °C Recrystallization solvent : methanol
Elemental analysis for $C_{30}H_{21}FN_2O_3$
Calcd. (%): C, 75.62; H, 4.44; F, 3.99; N, 5.88.
Found. (%): C, 75.23; H, 4.24; F, 4.02; N, 5.78.
NMR ($CDCl_3$) δ : 4.16 (2H, s), 6.99 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.40 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.63 (3H, m), 7.79 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.00 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.79 (1H, m).

Compound I-227
M.p.: 79 – 81 °C Recrystallization solvent : isopropanol
NMR ($CDCl_3$) δ : 2.81 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.53

(2H, m), 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.86 (1H, m), 12.73 (1H, brs).

Compound I-228

M.p.:174 – 175 °C Recrystallization solvent : methanol - chloroform

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.90 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, m), 9.30 (1H, m).

Compound I-229

M.p. : 243 - 245 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR (d_6-DMSO) δ : 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.43 (1H, brs), 7.83 (1H, s),7.85-7.90 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-230

M.p.:156 - 158 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate – isopropyl ether

NMR (d_6-DMSO) δ : 2.79 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.75 (1H, s), 7.84-7.89 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.11(1H, brs).

Elemental analysis for $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3$

Calcd. (%): C, 69.44; H, 4.20; F, 8.79; N, 6.48.

Found. (%): C, 69.14; H, 4.09; F, 8.53; N, 6.43.

Compound I-231

M.p.:152 - 153 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate - isopropylether

NMR (d_6-DMSO) δ : 1.12 (3H, t, J=2.1 Hz), 3.29 (2H, m), 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 8.52 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.80(1H, brs).

Elemental analysis for $C_{26}H_{20}F_2N_2O_3$

Calcd. (%): C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

Found. (%): C, 69.65; H, 4.48; F, 8.25; N, 6.15.

Compound I-232

M.p.:167 – 169 °C Recrystallization solvent : ethanol

NMR ($CDCl_3$) δ :1.26(6H, d, J=6.7Hz), 4.19(2H, s), 4.27-4.34(1H, m), 5.87(1H, d, J=7.3Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.16-7.22(4H, m), 7.82(1H, s), 7.83-7.88(2H, m), 8.71 (1H, s),

8.77(1H, s).

Compound I-233

M.p.:114 - 116 °C Recrystallization solvent : methanol – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.12 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.59 (4H, m), 3.09 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.17-7.23 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.79-7.84 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 12.07(1H, brs).

Compound I-234

M.p.:152 - 154°C NMR ($CDCl_3$) δ :3.36(3H, s), 3.54-3.60(2H, m), 3.62-3.70(2H, m), 4.19(2H, s), 6.38-6.44(1H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.16-7.24(4H, m), 7.80-7.90(3H, m), 8.74-8.80(2H, m).

Compound I-235

M.p.:172 - 173°C Recrystallization solvent : isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ :4.19(2H,s), 4.66(2H, d, J=3.1Hz), 6.28-6.36(1H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.14-7.23(4H, m), 7.30-7.38(4H, m), 7.80-7.86(2H, m), 8.78-8.82(2H, m).

Compound I-236

M.p.:95 - 98°C Recrystallization solvent : isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.16(2H, s), 6.94-7.04(2H, m), 7.12-7.24(5H, m), 7.34-7.44(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 7.80-792(2H, m), 8.04(1H, s), 8.22(1H, brs), 8.54-8.90(2H, m).

Compound I-237

M.p.:115 - 116 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate – isopropyl ether

NMR (d_6-DMSO) δ : 2.79 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.85-7.89 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.84(1H, brs).

Elemental analysis for $C_{26}H_{20}F_2N_2O_3$

Calcd. (%): C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

Found. (%): C, 69.71; H, 4.65; F, 7.97; N, 5.99.

Compound I-238

M.p.:181 - 183 °C Recrystallization solvent : methanol

NMR (d_6-DMSO) δ : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.31-7.40 (4H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.23 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-239

M.p. : 209 - 210 °C Recrystallization solvent : methanol - acetone

NMR (d_6-DMSO) δ : 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.0, 4.9 Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.86 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-240

M.p. : 200 - 201 °C Recrystallization solvent : methanol - acetone

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.06 (3H, d, J=4.9 Hz), 4.15 (2H, s), 6.37 (1H, brd, J=4.3 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=0.9, 3.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.9, 4.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.72-8.73 (2H, m).

Compound I-241

M.p.:174 - 175 °C Recrystallization solvent : methanol – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 4.17 (2H, s), 6.18 (1H, brt), 6.97-7.03 (2H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J=1.1, 3.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.6, 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.72-8.75(2H; m).

Compound I-242

M.p.: 202 - 204 °C Recrystallization solvent : methanol - acetone

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.17 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.45 (1H, brt), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31-7.37 (5H, m), 7.73 (1H, dd, J=0.9, 3.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.2, 4.9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.76-8.77 (2H, m).

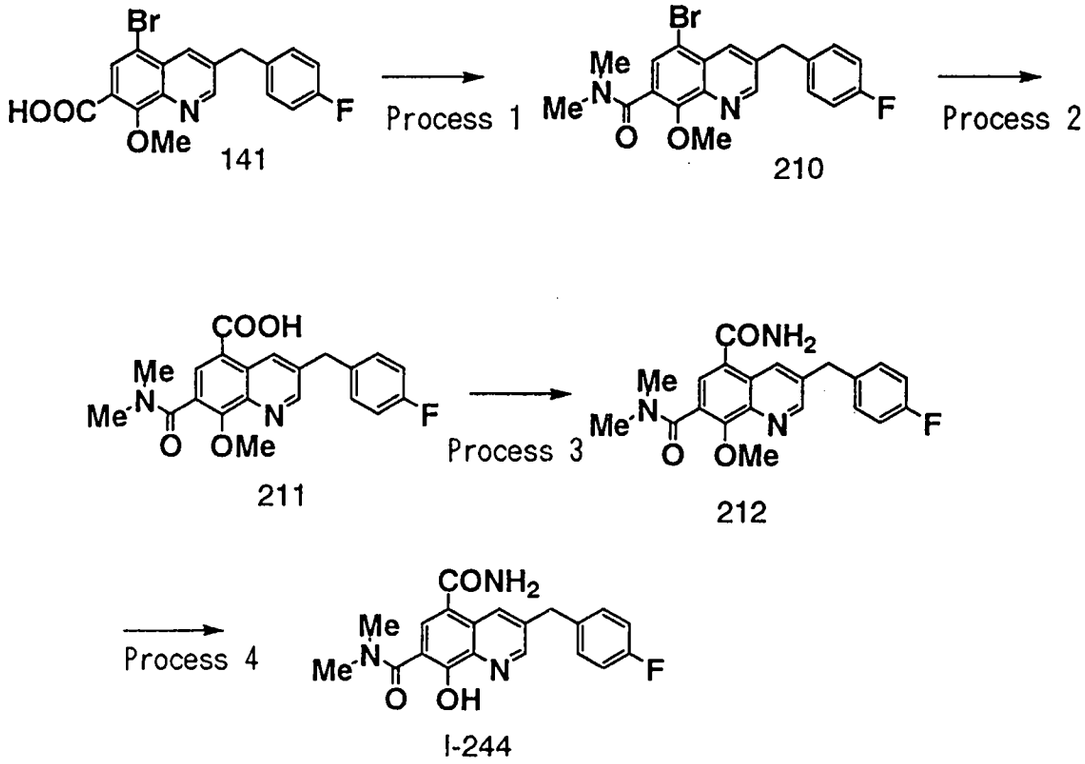
Compound I-243

M.p.:158 - 160 °C Recrystallization solvent : methanol – isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.15-7.22 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.94-7.95 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz).

Example 65

Compound I-244



Process 1

To a suspension of compound 141 (1.52 g, 3.90 mmol) obtained by process 1 of Example 63 and 1-hydroxy benzotriazole (52.6 mg, 0.39 mmol) in DMF (15 ml) were added 2.0 M dimethylamine in THF (2.92 ml, 5.84 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (896.0 mg, 3.90 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 60 minutes. Water (20 ml) was added dropwise to the reaction mixture. The precipitated crystals were filtered, washed with water and dried to give compound 210 (1.47 g, 3.52 mmol, 90.3%) as colorless crystals.

Process 2

Compound 210 (1.47 g, 3.52 mmol) obtained by process 1 was reacted with a same manner similar to 7 of Example 62 to give quantitatively compound 211 (1.38 g) as colorless crystals.

Process 3

Compound 211 (191.0 mg, 0.5 mmol) obtained by process 2 was reacted a same manner similar to process 8 of Example 62 to give compound 212 (165.0 mg, 0.43 mmol, 86.0%).

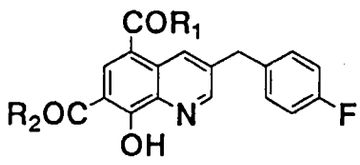
Process 4

Compound 212 (165.0 mg, 0.43 mmol) obtained by process 3 was reacted a same manner similar to process 3 of Example 45 to give a title compound I-244 (82.5 mg, 0.25 mmol, 52.5%) as light green crystals.

M.p.:177 - 178 °C Recrystallization solvent : ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.11(6H, s), 4.17(2H, s), 5.72(1H,brs), 6.29(1H, brs), 6.95-7.05(2H,, m), 7.14-7.24(2H, m), 7.86(1H,s), 8.64-8.66(1H,m), 8.90-8.94(1H,m), 14.6(1H,brs).

Compound I-245 to I-248 were prepared in a same manner similar to Example 62 and Example 65.



I-245 ~ I-248

I-245 : R1=NH_2	R2=NMe(OMe)
I-246 : R1=OMe	R2=NMe(OMe)
I-247 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=NMe_2
I-248 : R1=NMe_2	R2=NMe_2

Compound I-245

M.p.:199 – 202 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate - isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.41(3H, s), 3.67(3H, s), 4.17(2H, s), 5.56-6.40(2H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.98(1H, s), 8.67-8.72(1H, m), 8.88-8.93(1H, m).

Compound I-246

M.p.: 99 – 102 °C Recrystallization solvent :isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.43(3H, s), 3.67(3H, s), 3.94(3H, s), 4.20(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.15-7.25(2H, m), 8.58(1H, s), 8.70-8.78(1H, m), 9.30-9.35(1H, m).

Compound I-247

M.p.: 90 – 91 °C Recrystallization solvent :methanol - isopropyl ether

NMR ($CDCl_3$) δ :3.10(6H, s), 3.39(3H, s), 3.58(2H, t, J=4.8Hz), 3.68(2H, q, J=5.4Hz), 4.16(2H,s), 6.56(1H,brs), 7.00(2H, t-like, J=8.4Hz), 7.18(2H, dd, J=8.4H&5.4Hz), 7.77(1H, s), 8.64(1H, d, J=2.1Hz), 8.83(1H, d, J=2.1Hz).

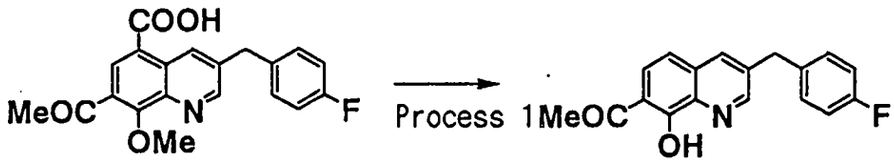
Compound I-248

M.p.:160 – 161 °C Recrystallization solvent :ether

NMR ($CDCl_3$) δ :2.90(3H, s), 3.10(6H, s), 3.20(3H, s), 4.15(2H, s), 7.01(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.16(2H, dd, J=8.7&5.4Hz), 7.49(1H, s), 8.03(1H, d, J=1.8Hz), 8.67(1H, d, J=1.8Hz).

Example 66

Compound I-249



208 I-249

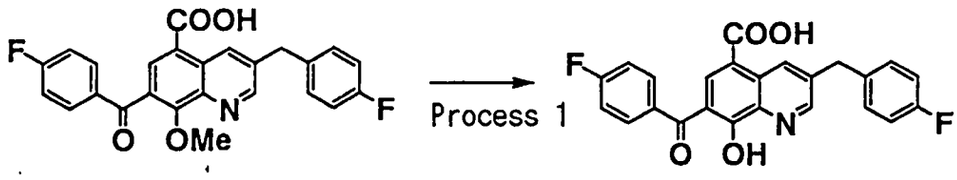
Process 1

Compound 208 (87.0mg, 0.25 mmol) obtained by process 3 of Example 64 was reacted with a same manner similar to process 3 of Example 45 to give a title compound I-249 (43.2 mg, 0.15 mmol, 59.4%) as gray crystals.

M.p.:134 - 136 °C Recrystallization solvent : ethanol - diethylether

NMR (DMSO) δ: 2.73 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.9Hz), 7.87 (1H, d, J=8.9Hz), 8.15 (1H, d, J=2.1Hz), 8.87 (1H, d, J=1.8Hz).

Example 67



209 I-250

Process 1

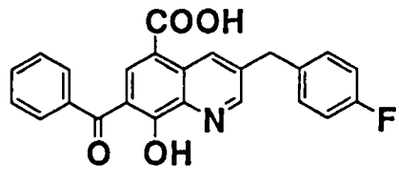
Compound 209 (77.0 mg, 0.178 mmol) prepared in a same manner similar to process 1 to 3 of Example 64 was reacted with a same manner similar to process 6 of Example 18 to give a title compound I-250 (34.0 mg, 0.08 mmol, 46.0%) as yellow crystals.

M.p.: 255 - 256 °C Recrystallization solvent : ethyl acetate

NMR (d_6-DMSO) δ: 4.28 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.85-7.89 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.32 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compound I-251 was prepared in a same manner similar to Example 67.

Compound I-251

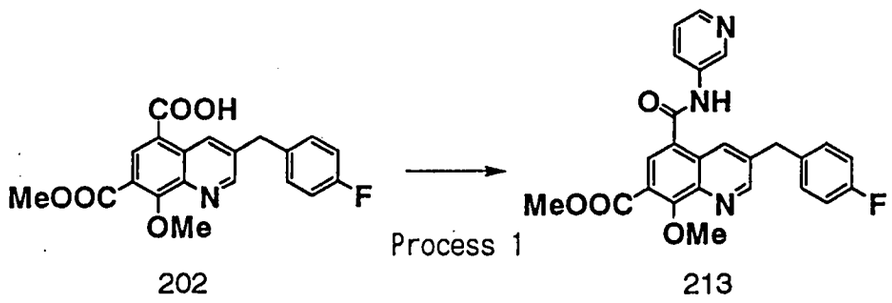


I-251

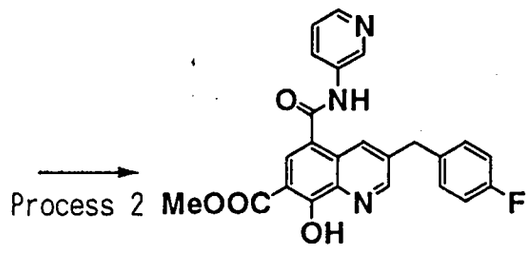
M.p.: 220 – 223 °C Recrystallization solvent : methanol - chloroform

NMR (DMSO-d_6) δ : 4.28 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.67 (1H, m), 7.79 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.92 (1H, m), 9.31 (1H, m).

Example 68



202 213



I-252

Process 1

To a solution of compound 202 (200 mg, 0.542 mmol) synthesized by process 7 of Example 62 in methylene chloride (2 ml) were added oxalyl chloride (0.9 ml, 1.1 mmol) and cat. DMF at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in acetonitrile (2 ml). Subsequently, to a solution of 3-amino pyridine (46 mg, 0.49 mmol) in acetonitrile (1 ml) was added lithium bis(trimethylsilyl) acetamide (0.24 ml, 0.97 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 40 - 45 °C for 20 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and a solution of the above acid chloride in acetonitrile was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was concentrated

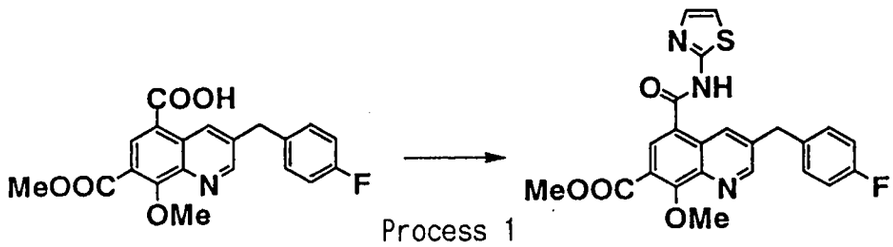
under reduced pressure, extracted with ethyl acetate, washed twice with saturated sodium hydrogen carbonate solution, brine and dried over sodium sulfate. A crude product obtained by evaporation under reduced pressure was crystallized with ether - ethyl acetate and washed to give compound 213 (60 mg, 0.13 mmol, 24.0%) as gray crystals.

Process 2

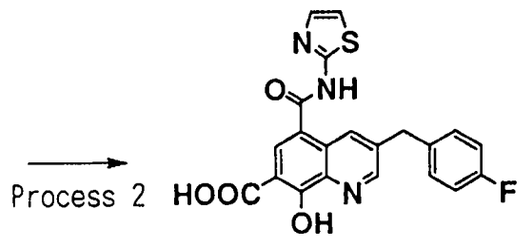
Compound 213 (60 mg, 0.13 mmol) obtained process 1 was reacted with a same manner similar to process 3 of Example 45 to give a title compound I-252 (40 mg, 0.093 mmol, 72.0%) as yellow crystals.

NMR (d_6-DMSO) δ: 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.21(3H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 8.63(1H, s), 8.88 (1H, d, J=1.8Hz), 8.92 (1H, d, J=2.1Hz), 9.26 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 12.82 (1H, brs).

Example 69



202 214



I-253

Process 1

Compound 202 (200 mg, 0.542 mmol, 86.7%) synthesized by process 7 of Example 62 was reacted with a same manner similar to process 8 of Example 62 to give compound 214 (212 mg, 0.470 mmol) as gray crystals.

Process 2

Compound 214 (10 mg, 0.022 mmol) obtained by process 1 was reacted with a same

manner similar to process 2 of Example 68 to give a title compound I-253 (5 mg, 0.012 mmol, 55.0%) as yellow-green crystals.

NMR (d_6-DMSO) δ : 4.33 (2H, s), 7.13-7.19(2H, m), 7.27 (1H, d, J=3.3Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=3.3Hz), 8.56(1H, s), 8.90 (1H, d, J=1.8Hz), 9.30 (1H, d, J=1.8Hz), 12.73 (1H, brs).

Example 70

Compound I-254 was prepared in a same manner similar to Example 62.



I-254 :R= NHPh

I-254

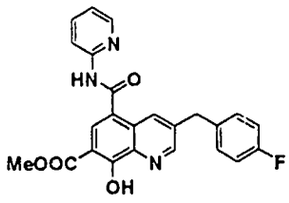
M.p. : 212-213 °C Recrystallization solvent: acetone - acetonitrile

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.01 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.10 - 7.26 (3H, m), 7.42 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, br.s), 8.13 (1H, s), 8.64 (1H, br.s), 8.78 (1H, br.s), 11.89 (1H, br.s).

Example 71

Compound I-255 was prepared in a same manner similar to Example 62.

Compound I-255

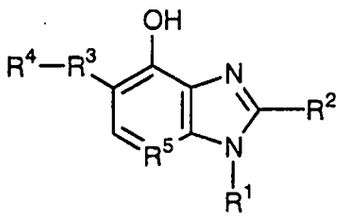


I-255

M.p.: 190-194 °C Recrystallization solvent: acetone - acetonitrile

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.05 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.11 - 7.20 (3H, m), 7.79 – 7.86 (1H, m), 8.30 – 8.33 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (1H, br.s), 8.79 (1H, d, J=2.1Hz), 8.87 (1H, d, J=2.1Hz), 12.13 (1H, br.s).

The compounds of the present invention include the following compounds. The following compounds are synthesized with a same manner similar to the above examples.

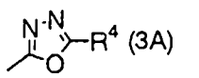
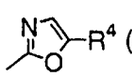
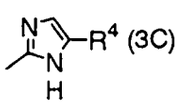
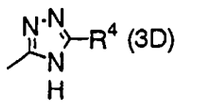
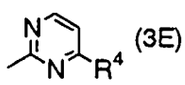


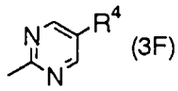
I

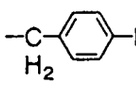
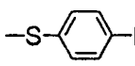
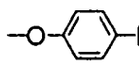
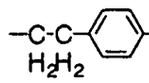
The substituents of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 of above compound I include the following substitution group.

R^1 = H (1A), Me (1B), Et (1C), i-Pr (1D), i-Bu (1E)

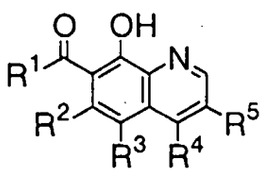
R^2 = H (2A), Me (2B), Et (2C), n-Pr (2D), OMe (2E)

R^3 =  (3A)  (3B)  (3C)  (3D)  (3E)

 (3F)

R^4 =  (4A)  (4B)  (4C)  (4D)

R^5= N (5A), CH (5B), CMe (5C), CF (5D)



II

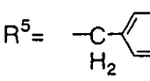
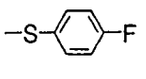
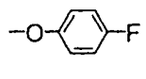
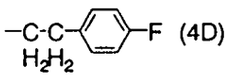
The substituents of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 of above compound II include the following substitution group.

R^1 = OH (1A), OMe (1B), OEt (1C), Oi-Pr (1D), Et (1E)

R^2= $-CONH_2$ (2A), $-CH_2-CONH_2$(2B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(2C), - CONHMe(2D), $-CH_2CH_2OMe$ (2E)

R^3= $-CONH_2$ (3A), $-CH_2-CONH_2$(3B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(3C), - CONHMe(3D), $-CH_2CH_2OMe$ (3E), $-CH_2CH_2OH$(3F)

R^4= $-CONH_2$ (4A), $-CH_2-CONH_2$(4B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(4C), - CONHMe(4D)

R^5=  (4A)  (4B)  (4C)  (4D)

The preferable combinations (R^1,R^2,R^3,R^4,R^5) of the substituents of above compound I and II include the followings.

(1A,2A,3A,4A,5A),(1A,2A,3A,4A,5B),(1A,2A,3A,4A,5C),(1A,2A,3A,4A,5D),(1A,2A,3A,4B,5A),(1A,2A,3A,4B,5B),(1A,2A,3A,4B,5C),(1A,2A,3A,4B,5D),(1A,2A,3A,4C,5A),(1A,2A,3A,4C,5B),(1A,2A,3A,4C,5C),(1A,2A,3A,4C,5D),(1A,2A,3A,4D,5A),(1A,2A,3A,4D,5B),(1A,2A,3A,4D,5C),(1A,2A,3A,4D,5D),(1A,2A,3B,4A,5A),(1A,2A,3B,4A,5B),(1A,2A,3B,4A,5C),(1A,2A,3B,4A,5D),(1A,2A,3B,4B,5A),(1A,2A,3B,4B,5B),(1A,2A,3B,4B,5C),(1A,2A,3B,4B,5D),(1A,2A,3B,4C,5A),(1A,2A,3B,4C,5B),(1A,2A,3B,4C,5C),(1A,2A,3B,4C,5D),(1A,2A,3B,4D,5A),(1A,2A,3B,4D,5B),(1A,2A,3B,4D,5C),(1A,2A,3B,4D,5D),(1A,2A,3C,4A,5A),(1A,2A,3C,4A,5B),(1A,2A,3C,4A,5C),(1A,2A,3C,4A,5D),(1A,2A,3C,4B,5A),(1A,2A,3C,4B,5B),(1A,2A,3C,4B,5C),(1A,2A,3C,4B,5D),(1A,2A,3C,4C,5A),(1A,2A,3C,4C,5B),(1A,2A,3C,4C,5C),(1A,2A,3C,4C,5D),(1A,2A,3C,4D,5A),(1A,2A,3C,4D,5B),(1A,2A,3C,4D,5C),(1A,2A,3C,4D,5D),(1A,2A,3D,4A,5A),(1A,2A,3D,4A,5B),(1A,2A,3D,4A,5C),(1A,2A,3D,4A,5D),(1A,2A,3D,4B,5A),(1A,2A,3D,4B,5B),(1A,2A,3D,4B,5C),(1A,2A,3D,4B,5D),(1A,2A,3D,4C,5A),(1A,2A,3D,4C,5B),(1A,2A,3D,4C,5C),(1A,2A,3D,4C,5D),(1A,2A,3D,4D,5A),(1A,2A,3D,4D,5B),(1A,2A,3D,4D,5C),(1A,2A,3D,4D,5D),(1A,2A,3E,4A,5A),(1A,2A,3E,4A,5B),(1A,2A,3E,4A,5C),(1A,2A,3E,4A,5D),(1A,2A,3E,4B,5A),(1A,2A,3E,4B,5B),(1A,2A,3E,4B,5C),(1A,2A,3E,4B,5D),(1A,2A,3E,4C,5A),(1A,2A,3E,4C,5B),(1A,2A,3E,4C,5C),(1A,2A,3E,4C,5D),(1A,2A,3E,4D,5A),(1A,2A,3E,4D,5B),(1A,2A,3E,4D,5C),(1A,2A,3E,4D,5D),(1A,2A,3F,4A,5A),(1A,2A,3F,4A,5B),(1A,2A,3F,4A,5C),(1A,2A,3F,4A,5D),(1A,2A,3F,4B,5A),(1A,2A,3F,4B,5B),(1A,2A,3F,4B,5C),(1A,2A,3F,4B,5D),(1A,2A,3F,4C,5A),(1A,2A,3F,4C,5B),(1A,2A,3F,4C,5C),(1A,2A,3F,4C,5D),(1A,2A,3F,4D,5A),(1A,2A,3F,4D,5B),(1A,2A,3F,4D,5C),(1A,2A,3F,4D,5D),(1A,2B,3A,4A,5A),(1A,2B,3A,4A,5C),(1A,2B,3A,4A,5D),(1A,2B,3A,4B,5A),(1A,2B,3A,4B,5B),(1A,2B,3A,4B,5C),(1A,2B,3A,4B,5D),(1A,2B,3A,4C,5A),(1A,2B,3A,4C,5B),(1A,2B,3A,4C,5C),(1A,2B,3A,4C,5D),(1A,2B,3A,4D,5A),(1A,2B,3A,4D,5B),(1A,2B,3A,4D,5C),(1A,2B,3A,4D,5D),(1A,2B,3B,4A,5A),(1A,2B,3B,4A,5C),(1A,2B,3B,4A,5D),(1A,2B,3B,4B,5A),(1A,2B,3B,4B,5B),(1A,2B,3B,4B,5C),(1A,2B,3B,4B,5D),(1A,2B,3B,4C,5A),

(1A,2B,3B,4C,5B),(1A,2B,3B,4C,5C),(1A,2B,3B,4C,5D),(1A,2B,3B,4D,5A),(1A,2B,3B,4D,5B),(1A,2B,3B,4D,5C),(1A,2B,3B,4D,5D),(1A,2B,3C,4A,5A),(1A,2B,3C,4A,5B),(1A,2B,3C,4A,5C),(1A,2B,3C,4A,5D),(1A,2B,3C,4B,5A),(1A,2B,3C,4B,5B),(1A,2B,3C,4B,5C),(1A,2B,3C,4B,5D),(1A,2B,3C,4C,5A),(1A,2B,3C,4C,5B),(1A,2B,3C,4C,5C),(1A,2B,3C,4C,5D),(1A,2B,3C,4D,5A),(1A,2B,3C,4D,5B),(1A,2B,3C,4D,5C),(1A,2B,3C,4D,5D),(1A,2B,3D,4A,5A),(1A,2B,3D,4A,5B),(1A,2B,3D,4A,5C),(1A,2B,3D,4A,5D),(1A,2B,3D,4B,5A),(1A,2B,3D,4B,5B),(1A,2B,3D,4B,5C),(1A,2B,3D,4B,5D),(1A,2B,3D,4C,5A),(1A,2B,3D,4C,5B),(1A,2B,3D,4C,5C),(1A,2B,3D,4C,5D),(1A,2B,3D,4D,5A),(1A,2B,3D,4D,5B),(1A,2B,3D,4D,5C),(1A,2B,3D,4D,5D),(1A,2B,3E,4A,5A),(1A,2B,3E,4A,5B),(1A,2B,3E,4A,5C),(1A,2B,3E,4A,5D),(1A,2B,3E,4B,5A),(1A,2B,3E,4B,5B),(1A,2B,3E,4B,5C),(1A,2B,3E,4B,5D),(1A,2B,3E,4C,5A),(1A,2B,3E,4C,5B),(1A,2B,3E,4C,5C),(1A,2B,3E,4C,5D),(1A,2B,3E,4D,5A),(1A,2B,3E,4D,5B),(1A,2B,3E,4D,5C),(1A,2B,3E,4D,5D),(1A,2B,3F,4A,5A),(1A,2B,3F,4A,5B),(1A,2B,3F,4A,5C),(1A,2B,3F,4A,5D),(1A,2B,3F,4B,5A),(1A,2B,3F,4B,5B),(1A,2B,3F,4B,5C),(1A,2B,3F,4B,5D),(1A,2B,3F,4C,5A),(1A,2B,3F,4C,5B),(1A,2B,3F,4C,5C),(1A,2B,3F,4C,5D),(1A,2B,3F,4D,5A),(1A,2B,3F,4D,5B),(1A,2B,3F,4D,5C),(1A,2B,3F,4D,5D),(1A,2C,3A,4A,5A),(1A,2C,3A,4A,5B),(1A,2C,3A,4A,5C),(1A,2C,3A,4A,5D),(1A,2C,3A,4B,5A),(1A,2C,3A,4B,5B),(1A,2C,3A,4B,5C),(1A,2C,3A,4B,5D),(1A,2C,3A,4C,5A),(1A,2C,3A,4C,5B),(1A,2C,3A,4C,5C),(1A,2C,3A,4C,5D),(1A,2C,3A,4D,5A),(1A,2C,3A,4D,5B),(1A,2C,3A,4D,5C),(1A,2C,3A,4D,5D),(1A,2C,3B,4A,5A),(1A,2C,3B,4A,5B),(1A,2C,3B,4A,5C),(1A,2C,3B,4A,5D),(1A,2C,3B,4B,5A),(1A,2C,3B,4B,5B),(1A,2C,3B,4B,5C),(1A,2C,3B,4B,5D),(1A,2C,3B,4C,5A),(1A,2C,3B,4C,5B),(1A,2C,3B,4C,5C),(1A,2C,3B,4C,5D),(1A,2C,3B,4D,5A),(1A,2C,3B,4D,5B),(1A,2C,3B,4D,5C),(1A,2C,3B,4D,5D),(1A,2C,3C,4A,5A),(1A,2C,3C,4A,5B),(1A,2C,3C,4A,5C),(1A,2C,3C,4A,5D),(1A,2C,3C,4B,5A),(1A,2C,3C,4B,5B),(1A,2C,3C,4B,5C),(1A,2C,3C,4B,5D),(1A,2C,3C,4C,5A),(1A,2C,3C,4C,5B),(1A,2C,3C,4C,5C),(1A,2C,3C,4C,5D),(1A,2C,3C,4D,5A),(1A,2C,3C,4D,5B),(1A,2C,3C,4D,5C),(1A,2C,3C,4D,5D),(1A,2C,3D,4A,5A),(1A,2C,3D,4A,5B),(1A,2C,3D,4A,5C),(1A,2C,3D,4A,5D),(1A,2C,3D,4B,5A),(1A,2C,3D,4B,5B),(1A,2C,3D,4B,5C),(1A,2C,3D,4B,5D),(1A,2C,3D,4C,5A),(1A,2C,3D,4C,5B),(1A,2C,3D,4C,5C),(1A,2C,3D,4C,5D),(1A,2C,3D,4D,5A),(1A,2C,3D,4D,5B),(1A,2C,3D,4D,5C),(1A,2C,3D,4D,5D),(1A,2C,3E,4A,5A),(1A,2C,3E,4A,5B),(1A,2C,3E,4A,5C),(1A,2C,3E,4A,5D),(1A,2C,3E,4B,5A),(1A,2C,3E,4B,5B),(1A,2C,3E,4B,5C),(1A,2C,3E,4B,5D),(1A,2C,3E,4C,5A),(1A,2C,3E,4C,5B),(1A,2C,3E,4C,5C),(1A,2C,3E,4C,5D),(1A,2C,3E,4D,5A),(1A,2C,3E,4D,5B),(1A,2C,3E,4D,5C),(1A,2C,3E,4D,5D),(1A,2C,3F,4A,5A),(1A,2C,3F,4A,5B),(1A,2C,3F,4A,5C),(1A,2C,3F,4A,5D),(1A,2C,3F,4B,5A),(1A,2C,3F,4B,5B),(1A,2C,3F,4B,5C),(1A,2C,3F,4B,5D),(1A,2C,3F,4C,5A),(1A,2C,3F,4C,5B),(1A,2C,3F,4C,5C),(1A,2C,3F,4C,5D),(1A,2C,3F,4D,5A),(1A,2C,3F,4D,5B),(1A,2C,3F,4D,5C),(1A,2C,3F,4D,5D),(1A,2D,3A,4A,5A),(1A,2D,3A,4A,5B),(1A,2D,3A,4A,5C),(1A,2D,3A,4A,5D),(

1A,2D,3A,4B,5A),(1A,2D,3A,4B,5B),(1A,2D,3A,4B,5C),(1A,2D,3A,4B,5D),(1A,2D,3A,4C,5A),(1A,2D,3A,4C,5B),(1A,2D,3A,4C,5C),(1A,2D,3A,4C,5D),(1A,2D,3A,4D,5A),(1A,2D,3A,4D,5B),(1A,2D,3A,4D,5C),(1A,2D,3A,4D,5D),(1A,2D,3B,4A,5A),(1A,2D,3B,4A,5B),(1A,2D,3B,4A,5C),(1A,2D,3B,4A,5D),(1A,2D,3B,4B,5A),(1A,2D,3B,4B,5B),(1A,2D,3B,4B,5C),(1A,2D,3B,4B,5D),(1A,2D,3B,4C,5A),(1A,2D,3B,4C,5B),(1A,2D,3B,4C,5C),(1A,2D,3B,4C,5D),(1A,2D,3B,4D,5A),(1A,2D,3B,4D,5B),(1A,2D,3B,4D,5C),(1A,2D,3B,4D,5D),(1A,2D,3C,4A,5A),(1A,2D,3C,4A,5B),(1A,2D,3C,4A,5C),(1A,2D,3C,4A,5D),(1A,2D,3C,4B,5A),(1A,2D,3C,4B,5B),(1A,2D,3C,4B,5C),(1A,2D,3C,4B,5D),(1A,2D,3C,4C,5A),(1A,2D,3C,4C,5B),(1A,2D,3C,4C,5C),(1A,2D,3C,4C,5D),(1A,2D,3C,4D,5A),(1A,2D,3C,4D,5B),(1A,2D,3C,4D,5C),(1A,2D,3C,4D,5D),(1A,2D,3D,4A,5A),(1A,2D,3D,4A,5B),(1A,2D,3D,4A,5C),(1A,2D,3D,4A,5D),(1A,2D,3D,4B,5A),(1A,2D,3D,4B,5B),(1A,2D,3D,4B,5C),(1A,2D,3D,4B,5D),(1A,2D,3D,4C,5A),(1A,2D,3D,4C,5B),(1A,2D,3D,4C,5C),(1A,2D,3D,4C,5D),(1A,2D,3D,4D,5A),(1A,2D,3D,4D,5B),(1A,2D,3D,4D,5C),(1A,2D,3D,4D,5D),(1A,2D,3E,4A,5A),(1A,2D,3E,4A,5B),(1A,2D,3E,4A,5C),(1A,2D,3E,4A,5D),(1A,2D,3E,4B,5A),(1A,2D,3E,4B,5B),(1A,2D,3E,4B,5C),(1A,2D,3E,4B,5D),(1A,2D,3E,4C,5A),(1A,2D,3E,4C,5B),(1A,2D,3E,4C,5C),(1A,2D,3E,4C,5D),(1A,2D,3E,4D,5A),(1A,2D,3E,4D,5B),(1A,2D,3E,4D,5C),(1A,2D,3E,4D,5D),(1A,2D,3F,4A,5A),(1A,2D,3F,4A,5B),(1A,2D,3F,4A,5C),(1A,2D,3F,4A,5D),(1A,2D,3F,4B,5A),(1A,2D,3F,4B,5B),(1A,2D,3F,4B,5C),(1A,2D,3F,4B,5D),(1A,2D,3F,4C,5A),(1A,2D,3F,4C,5B),(1A,2D,3F,4C,5C),(1A,2D,3F,4C,5D),(1A,2D,3F,4D,5A),(1A,2D,3F,4D,5B),(1A,2D,3F,4D,5C),(1A,2D,3F,4D,5D),(1A,2E,3A,4A,5A),(1A,2E,3A,4A,5B),(1A,2E,3A,4A,5C),(1A,2E,3A,4A,5D),(1A,2E,3A,4B,5A),(1A,2E,3A,4B,5B),(1A,2E,3A,4B,5C),(1A,2E,3A,4B,5D),(1A,2E,3A,4C,5A),(1A,2E,3A,4C,5B),(1A,2E,3A,4C,5C),(1A,2E,3A,4C,5D),(1A,2E,3A,4D,5A),(1A,2E,3A,4D,5B),(1A,2E,3A,4D,5C),(1A,2E,3A,4D,5D),(1A,2E,3B,4A,5A),(1A,2E,3B,4A,5B),(1A,2E,3B,4A,5C),(1A,2E,3B,4A,5D),(1A,2E,3B,4B,5A),(1A,2E,3B,4B,5B),(1A,2E,3B,4B,5C),(1A,2E,3B,4B,5D),(1A,2E,3B,4C,5A),(1A,2E,3B,4C,5B),(1A,2E,3B,4C,5C),(1A,2E,3B,4C,5D),(1A,2E,3B,4D,5A),(1A,2E,3B,4D,5B),(1A,2E,3B,4D,5C),(1A,2E,3B,4D,5D),(1A,2E,3C,4A,5A),(1A,2E,3C,4A,5B),(1A,2E,3C,4A,5C),(1A,2E,3C,4A,5D),(1A,2E,3C,4B,5A),(1A,2E,3C,4B,5B),(1A,2E,3C,4B,5C),(1A,2E,3C,4B,5D),(1A,2E,3C,4C,5A),(1A,2E,3C,4C,5B),(1A,2E,3C,4C,5C),(1A,2E,3C,4C,5D),(1A,2E,3C,4D,5A),(1A,2E,3C,4D,5B),(1A,2E,3C,4D,5C),(1A,2E,3C,4D,5D),(1A,2E,3D,4A,5A),(1A,2E,3D,4A,5B),(1A,2E,3D,4A,5C),(1A,2E,3D,4A,5D),(1A,2E,3D,4B,5A),(1A,2E,3D,4B,5B),(1A,2E,3D,4B,5C),(1A,2E,3D,4B,5D),(1A,2E,3D,4C,5A),(1A,2E,3D,4C,5B),(1A,2E,3D,4C,5C),(1A,2E,3D,4C,5D),(1A,2E,3D,4D,5A),(1A,2E,3D,4D,5B),(1A,2E,3D,4D,5C),(1A,2E,3D,4D,5D),(1A,2E,3E,4A,5A),(1A,2E,3E,4A,5B),(1A,2E,3E,4A,5C),(1A,2E,3E,4A,5D),(1A,2E,3E,4B,5A),(1A,2E,3E,4B,5B),(1A,2E,3E,4B,5C),(1A,2E,3E,4B,5D),(1A,2E,3E,4C,5A),(1A,2E,3E,4C,5B),(1A,2E,3E,4C,5C),(1A,2E,3E,4C,5D),(1A,2E,3E,4D,5A),(1A,2E,3E,4D,5B),(1A,2E,3E,4D,

5C),(1A,2E,3E,4D,5D),(1A,2E,3F,4A,5A),(1A,2E,3F,4A,5B),(1A,2E,3F,4A,5C),(1A,2E,3F,4A,5D),(1A,2E,3F,4B,5A),(1A,2E,3F,4B,5B),(1A,2E,3F,4B,5C),(1A,2E,3F,4B,5D),(1A,2E,3F,4C,5A),(1A,2E,3F,4C,5B),(1A,2E,3F,4C,5C),(1A,2E,3F,4C,5D),(1A,2E,3F,4D,5A),(1A,2E,3F,4D,5B),(1A,2E,3F,4D,5C),(1A,2E,3F,4D,5D),(1B,2A,3A,4A,5A),(1B,2A,3A,4A,5B),(1B,2A,3A,4A,5C),(1B,2A,3A,4A,5D),(1B,2A,3A,4B,5A),(1B,2A,3A,4B,5B),(1B,2A,3A,4B,5C),(1B,2A,3A,4B,5D),(1B,2A,3A,4C,5A),(1B,2A,3A,4C,5B),(1B,2A,3A,4C,5C),(1B,2A,3A,4C,5D),(1B,2A,3A,4D,5A),(1B,2A,3A,4D,5B),(1B,2A,3A,4D,5C),(1B,2A,3A,4D,5D),(1B,2A,3B,4A,5A),(1B,2A,3B,4A,5B),(1B,2A,3B,4A,5C),(1B,2A,3B,4A,5D),(1B,2A,3B,4B,5A),(1B,2A,3B,4B,5B),(1B,2A,3B,4B,5C),(1B,2A,3B,4B,5D),(1B,2A,3B,4C,5A),(1B,2A,3B,4C,5B),(1B,2A,3B,4C,5C),(1B,2A,3B,4C,5D),(1B,2A,3B,4D,5A),(1B,2A,3B,4D,5B),(1B,2A,3B,4D,5C),(1B,2A,3B,4D,5D),(1B,2A,3C,4A,5A),(1B,2A,3C,4A,5B),(1B,2A,3C,4A,5C),(1B,2A,3C,4A,5D),(1B,2A,3C,4B,5A),(1B,2A,3C,4B,5B),(1B,2A,3C,4B,5C),(1B,2A,3C,4B,5D),(1B,2A,3C,4C,5A),(1B,2A,3C,4C,5B),(1B,2A,3C,4C,5C),(1B,2A,3C,4C,5D),(1B,2A,3C,4D,5A),(1B,2A,3C,4D,5B),(1B,2A,3C,4D,5C),(1B,2A,3C,4D,5D),(1B,2A,3D,4A,5A),(1B,2A,3D,4A,5B),(1B,2A,3D,4A,5C),(1B,2A,3D,4A,5D),(1B,2A,3D,4B,5A),(1B,2A,3D,4B,5B),(1B,2A,3D,4B,5C),(1B,2A,3D,4B,5D),(1B,2A,3D,4C,5A),(1B,2A,3D,4C,5B),(1B,2A,3D,4C,5C),(1B,2A,3D,4C,5D),(1B,2A,3D,4D,5A),(1B,2A,3D,4D,5B),(1B,2A,3D,4D,5C),(1B,2A,3D,4D,5D),(1B,2A,3E,4A,5A),(1B,2A,3E,4A,5B),(1B,2A,3E,4A,5C),(1B,2A,3E,4A,5D),(1B,2A,3E,4B,5A),(1B,2A,3E,4B,5B),(1B,2A,3E,4B,5C),(1B,2A,3E,4B,5D),(1B,2A,3E,4C,5A),(1B,2A,3E,4C,5B),(1B,2A,3E,4C,5C),(1B,2A,3E,4C,5D),(1B,2A,3E,4D,5A),(1B,2A,3E,4D,5B),(1B,2A,3E,4D,5C),(1B,2A,3E,4D,5D),(1B,2A,3F,4A,5A),(1B,2A,3F,4A,5B),(1B,2A,3F,4A,5C),(1B,2A,3F,4A,5D),(1B,2A,3F,4B,5A),(1B,2A,3F,4B,5B),(1B,2A,3F,4B,5C),(1B,2A,3F,4B,5D),(1B,2A,3F,4C,5A),(1B,2A,3F,4C,5B),(1B,2A,3F,4C,5C),(1B,2A,3F,4C,5D),(1B,2A,3F,4D,5A),(1B,2A,3F,4D,5B),(1B,2A,3F,4D,5C),(1B,2A,3F,4D,5D),(1B,2B,3A,4A,5B),(1B,2B,3A,4A,5C),(1B,2B,3A,4A,5D),(1B,2B,3A,4B,5A),(1B,2B,3A,4B,5B),(1B,2B,3A,4B,5C),(1B,2B,3A,4B,5D),(1B,2B,3A,4C,5A),(1B,2B,3A,4C,5B),(1B,2B,3A,4C,5C),(1B,2B,3A,4C,5D),(1B,2B,3A,4D,5A),(1B,2B,3A,4D,5B),(1B,2B,3A,4D,5C),(1B,2B,3A,4D,5D),(1B,2B,3B,4A,5A),(1B,2B,3B,4A,5B),(1B,2B,3B,4A,5C),(1B,2B,3B,4A,5D),(1B,2B,3B,4B,5A),(1B,2B,3B,4B,5B),(1B,2B,3B,4B,5C),(1B,2B,3B,4B,5D),(1B,2B,3B,4C,5A),(1B,2B,3B,4C,5B),(1B,2B,3B,4C,5C),(1B,2B,3B,4C,5D),(1B,2B,3B,4D,5A),(1B,2B,3B,4D,5B),(1B,2B,3B,4D,5C),(1B,2B,3B,4D,5D),(1B,2B,3C,4A,5A),(1B,2B,3C,4A,5B),(1B,2B,3C,4A,5C),(1B,2B,3C,4A,5D),(1B,2B,3C,4B,5A),(1B,2B,3C,4B,5B),(1B,2B,3C,4B,5C),(1B,2B,3C,4B,5D),(1B,2B,3C,4C,5A),(1B,2B,3C,4C,5B),(1B,2B,3C,4C,5C),(1B,2B,3C,4C,5D),(1B,2B,3C,4D,5A),(1B,2B,3C,4D,5B),(1B,2B,3C,4D,5C),(1B,2B,3C,4D,5D),(1B,2B,3D,4A,5A),(1B,2B,3D,4A,5B),(1B,2B,3D,4A,5C),(1B,2B,3D,4A,5D),(1B,2B,3D,4B,5A),(1B,2B,3D,4B,5B),(1B,2B,3D,4B,5C),(1B,2B,3D,4B,5D),(1B,2B,3D,4C,5A),(1B,2B,3D,4C,5B),(1B,2B,3D,4C,5C),(1B,

2B,3D,4C,5D),(1B,2B,3D,4D,5A),(1B,2B,3D,4D,5B),(1B,2B,3D,4D,5C),(1B,2B,3D,4D,5D),(1B,2B,3E,4A,5A),(1B,2B,3E,4A,5B),(1B,2B,3E,4A,5C),(1B,2B,3E,4A,5D),(1B,2B,3E,4B,5A),(1B,2B,3E,4B,5B),(1B,2B,3E,4B,5C),(1B,2B,3E,4B,5D),(1B,2B,3E,4C,5A),(1B,2B,3E,4C,5B),(1B,2B,3E,4C,5C),(1B,2B,3E,4C,5D),(1B,2B,3E,4D,5A),(1B,2B,3E,4D,5B),(1B,2B,3E,4D,5C),(1B,2B,3E,4D,5D),(1B,2B,3F,4A,5A),(1B,2B,3F,4A,5B),(1B,2B,3F,4A,5C),(1B,2B,3F,4A,5D),(1B,2B,3F,4B,5A),(1B,2B,3F,4B,5B),(1B,2B,3F,4B,5C),(1B,2B,3F,4B,5D),(1B,2B,3F,4C,5A),(1B,2B,3F,4C,5B),(1B,2B,3F,4C,5C),(1B,2B,3F,4C,5D),(1B,2B,3F,4D,5A),(1B,2B,3F,4D,5B),(1B,2B,3F,4D,5C),(1B,2B,3F,4D,5D),(1B,2C,3A,4A,5A),(1B,2C,3A,4A,5B),(1B,2C,3A,4A,5C),(1B,2C,3A,4A,5D),(1B,2C,3A,4B,5A),(1B,2C,3A,4B,5B),(1B,2C,3A,4B,5C),(1B,2C,3A,4B,5D),(1B,2C,3A,4C,5A),(1B,2C,3A,4C,5B),(1B,2C,3A,4C,5C),(1B,2C,3A,4C,5D),(1B,2C,3A,4D,5A),(1B,2C,3A,4D,5B),(1B,2C,3A,4D,5C),(1B,2C,3A,4D,5D),(1B,2C,3B,4A,5A),(1B,2C,3B,4A,5B),(1B,2C,3B,4A,5C),(1B,2C,3B,4A,5D),(1B,2C,3B,4B,5A),(1B,2C,3B,4B,5B),(1B,2C,3B,4B,5C),(1B,2C,3B,4B,5D),(1B,2C,3B,4C,5A),(1B,2C,3B,4C,5B),(1B,2C,3B,4C,5C),(1B,2C,3B,4C,5D),(1B,2C,3B,4D,5A),(1B,2C,3B,4D,5B),(1B,2C,3B,4D,5C),(1B,2C,3B,4D,5D),(1B,2C,3C,4A,5A),(1B,2C,3C,4A,5B),(1B,2C,3C,4A,5C),(1B,2C,3C,4A,5D),(1B,2C,3C,4B,5A),(1B,2C,3C,4B,5B),(1B,2C,3C,4B,5C),(1B,2C,3C,4B,5D),(1B,2C,3C,4C,5A),(1B,2C,3C,4C,5B),(1B,2C,3C,4C,5C),(1B,2C,3C,4C,5D),(1B,2C,3C,4D,5A),(1B,2C,3C,4D,5B),(1B,2C,3C,4D,5C),(1B,2C,3C,4D,5D),(1B,2C,3D,4A,5A),(1B,2C,3D,4A,5B),(1B,2C,3D,4A,5C),(1B,2C,3D,4A,5D),(1B,2C,3D,4B,5A),(1B,2C,3D,4B,5B),(1B,2C,3D,4B,5C),(1B,2C,3D,4B,5D),(1B,2C,3D,4C,5A),(1B,2C,3D,4C,5B),(1B,2C,3D,4C,5C),(1B,2C,3D,4C,5D),(1B,2C,3D,4D,5A),(1B,2C,3D,4D,5B),(1B,2C,3D,4D,5C),(1B,2C,3D,4D,5D),(1B,2C,3E,4A,5A),(1B,2C,3E,4A,5B),(1B,2C,3E,4A,5C),(1B,2C,3E,4A,5D),(1B,2C,3E,4B,5A),(1B,2C,3E,4B,5B),(1B,2C,3E,4B,5C),(1B,2C,3E,4B,5D),(1B,2C,3E,4C,5A),(1B,2C,3E,4C,5B),(1B,2C,3E,4C,5C),(1B,2C,3E,4C,5D),(1B,2C,3E,4D,5A),(1B,2C,3E,4D,5B),(1B,2C,3E,4D,5C),(1B,2C,3E,4D,5D),(1B,2C,3F,4A,5A),(1B,2C,3F,4A,5B),(1B,2C,3F,4A,5C),(1B,2C,3F,4A,5D),(1B,2C,3F,4B,5A),(1B,2C,3F,4B,5B),(1B,2C,3F,4B,5C),(1B,2C,3F,4B,5D),(1B,2C,3F,4C,5A),(1B,2C,3F,4C,5B),(1B,2C,3F,4C,5C),(1B,2C,3F,4C,5D),(1B,2C,3F,4D,5A),(1B,2C,3F,4D,5B),(1B,2C,3F,4D,5C),(1B,2C,3F,4D,5D),(1B,2D,3A,4A,5A),(1B,2D,3A,4A,5B),(1B,2D,3A,4A,5C),(1B,2D,3A,4A,5D),(1B,2D,3A,4B,5A),(1B,2D,3A,4B,5B),(1B,2D,3A,4B,5C),(1B,2D,3A,4B,5D),(1B,2D,3A,4C,5A),(1B,2D,3A,4C,5B),(1B,2D,3A,4C,5C),(1B,2D,3A,4C,5D),(1B,2D,3A,4D,5A),(1B,2D,3A,4D,5B),(1B,2D,3A,4D,5C),(1B,2D,3A,4D,5D),(1B,2D,3B,4A,5A),(1B,2D,3B,4A,5B),(1B,2D,3B,4A,5C),(1B,2D,3B,4A,5D),(1B,2D,3B,4B,5A),(1B,2D,3B,4B,5B),(1B,2D,3B,4B,5C),(1B,2D,3B,4B,5D),(1B,2D,3B,4C,5A),(1B,2D,3B,4C,5B),(1B,2D,3B,4C,5C),(1B,2D,3B,4C,5D),(1B,2D,3B,4D,5A),(1B,2D,3B,4D,5B),(1B,2D,3B,4D,5C),(1B,2D,3B,4D,5D),(1B,2D,3C,4A,5A),(1B,2D,3C,4A,5B),(1B,2D,3C,4A,5C),(1B,2D,3C,4A,5D),(1B,2D,3C,4B,5A),(1B,2D,3C,4B,5B),(1B,2D,3

C,4B,5C),(1B,2D,3C,4B,5D),(1B,2D,3C,4C,5A),(1B,2D,3C,4C,5B),(1B,2D,3C,4C,5C),(1B,2D,3C,4C,5D),(1B,2D,3C,4D,5A),(1B,2D,3C,4D,5B),(1B,2D,3C,4D,5C),(1B,2D,3C,4D,5D),(1B,2D,3D,4A,5A),(1B,2D,3D,4A,5B),(1B,2D,3D,4A,5C),(1B,2D,3D,4A,5D),(1B,2D,3D,4B,5A),(1B,2D,3D,4B,5B),(1B,2D,3D,4B,5C),(1B,2D,3D,4B,5D),(1B,2D,3D,4C,5A),(1B,2D,3D,4C,5B),(1B,2D,3D,4C,5C),(1B,2D,3D,4C,5D),(1B,2D,3D,4D,5A),(1B,2D,3D,4D,5B),(1B,2D,3D,4D,5C),(1B,2D,3D,4D,5D),(1B,2D,3E,4A,5A),(1B,2D,3E,4A,5B),(1B,2D,3E,4A,5C),(1B,2D,3E,4A,5D),(1B,2D,3E,4B,5A),(1B,2D,3E,4B,5B),(1B,2D,3E,4B,5C),(1B,2D,3E,4B,5D),(1B,2D,3E,4C,5A),(1B,2D,3E,4C,5B),(1B,2D,3E,4C,5C),(1B,2D,3E,4C,5D),(1B,2D,3E,4D,5A),(1B,2D,3E,4D,5B),(1B,2D,3E,4D,5C),(1B,2D,3E,4D,5D),(1B,2D,3F,4A,5A),(1B,2D,3F,4A,5B),(1B,2D,3F,4A,5C),(1B,2D,3F,4A,5D),(1B,2D,3F,4B,5A),(1B,2D,3F,4B,5B),(1B,2D,3F,4B,5C),(1B,2D,3F,4B,5D),(1B,2D,3F,4C,5A),(1B,2D,3F,4C,5B),(1B,2D,3F,4C,5C),(1B,2D,3F,4C,5D),(1B,2D,3F,4D,5A),(1B,2D,3F,4D,5B),(1B,2D,3F,4D,5C),(1B,2D,3F,4D,5D),(1B,2E,3A,4A,5A),(1B,2E,3A,4A,5B),(1B,2E,3A,4A,5C),(1B,2E,3A,4A,5D),(1B,2E,3A,4B,5A),(1B,2E,3A,4B,5B),(1B,2E,3A,4B,5C),(1B,2E,3A,4B,5D),(1B,2E,3A,4C,5A),(1B,2E,3A,4C,5B),(1B,2E,3A,4C,5C),(1B,2E,3A,4C,5D),(1B,2E,3A,4D,5A),(1B,2E,3A,4D,5B),(1B,2E,3A,4D,5C),(1B,2E,3A,4D,5D),(1B,2E,3B,4A,5A),(1B,2E,3B,4A,5B),(1B,2E,3B,4A,5C),(1B,2E,3B,4A,5D),(1B,2E,3B,4B,5A),(1B,2E,3B,4B,5B),(1B,2E,3B,4B,5C),(1B,2E,3B,4B,5D),(1B,2E,3B,4C,5A),(1B,2E,3B,4C,5B),(1B,2E,3B,4C,5C),(1B,2E,3B,4C,5D),(1B,2E,3B,4D,5A),(1B,2E,3B,4D,5B),(1B,2E,3B,4D,5C),(1B,2E,3B,4D,5D),(1B,2E,3C,4A,5A),(1B,2E,3C,4A,5B),(1B,2E,3C,4A,5C),(1B,2E,3C,4A,5D),(1B,2E,3C,4B,5A),(1B,2E,3C,4B,5B),(1B,2E,3C,4B,5C),(1B,2E,3C,4B,5D),(1B,2E,3C,4C,5A),(1B,2E,3C,4C,5B),(1B,2E,3C,4C,5C),(1B,2E,3C,4C,5D),(1B,2E,3C,4D,5A),(1B,2E,3C,4D,5B),(1B,2E,3C,4D,5C),(1B,2E,3C,4D,5D),(1B,2E,3D,4A,5A),(1B,2E,3D,4A,5B),(1B,2E,3D,4A,5C),(1B,2E,3D,4A,5D),(1B,2E,3D,4B,5A),(1B,2E,3D,4B,5B),(1B,2E,3D,4B,5C),(1B,2E,3D,4B,5D),(1B,2E,3D,4C,5A),(1B,2E,3D,4C,5B),(1B,2E,3D,4C,5C),(1B,2E,3D,4C,5D),(1B,2E,3D,4D,5A),(1B,2E,3D,4D,5B),(1B,2E,3D,4D,5C),(1B,2E,3D,4D,5D),(1B,2E,3E,4A,5A),(1B,2E,3E,4A,5B),(1B,2E,3E,4A,5C),(1B,2E,3E,4A,5D),(1B,2E,3E,4B,5A),(1B,2E,3E,4B,5B),(1B,2E,3E,4B,5C),(1B,2E,3E,4B,5D),(1B,2E,3E,4C,5A),(1B,2E,3E,4C,5B),(1B,2E,3E,4C,5C),(1B,2E,3E,4C,5D),(1B,2E,3E,4D,5A),(1B,2E,3E,4D,5B),(1B,2E,3E,4D,5C),(1B,2E,3E,4D,5D),(1B,2E,3F,4A,5A),(1B,2E,3F,4A,5B),(1B,2E,3F,4A,5C),(1B,2E,3F,4A,5D),(1B,2E,3F,4B,5A),(1B,2E,3F,4B,5B),(1B,2E,3F,4B,5C),(1B,2E,3F,4B,5D),(1B,2E,3F,4C,5A),(1B,2E,3F,4C,5B),(1B,2E,3F,4C,5C),(1B,2E,3F,4C,5D),(1B,2E,3F,4D,5A),(1B,2E,3F,4D,5B),(1B,2E,3F,4D,5C),(1B,2E,3F,4D,5D),(1C,2A,3A,4A,5A),(1C,2A,3A,4A,5B),(1C,2A,3A,4A,5C),(1C,2A,3A,4A,5D),(1C,2A,3A,4B,5A),(1C,2A,3A,4B,5B),(1C,2A,3A,4B,5C),(1C,2A,3A,4B,5D),(1C,2A,3A,4C,5A),(1C,2A,3A,4C,5B),(1C,2A,3A,4C,5C),(1C,2A,3A,4C,5D),(1C,2A,3A,4D,5A),(1C,2A,3A.4D,5B),(1C,2A,3A,4D,5C),(1C,2A,3A,4D,5D),(1C,2A,3B,4A,5A),(1C,2A,3B,

4A,5B),(1C,2A,3B,4A,5C),(1C,2A,3B,4A,5D),(1C,2A,3B,4B,5A),(1C,2A,3B,4B,5B),(1C,2A,3B,4B,5C),(1C,2A,3B,4B,5D),(1C,2A,3B,4C,5A),(1C,2A,3B,4C,5B),(1C,2A,3B,4C,5C),(1C,2A,3B,4C,5D),(1C,2A,3B,4D,5A),(1C,2A,3B,4D,5B),(1C,2A,3B,4D,5C),(1C,2A,3B,4D,5D),(1C,2A,3C,4A,5A),(1C,2A,3C,4A,5B),(1C,2A,3C,4A,5C),(1C,2A,3C,4A,5D),(1C,2A,3C,4B,5A),(1C,2A,3C,4B,5B),(1C,2A,3C,4B,5C),(1C,2A,3C,4B,5D),(1C,2A,3C,4C,5A),(1C,2A,3C,4C,5B),(1C,2A,3C,4C,5C),(1C,2A,3C,4C,5D),(1C,2A,3C,4D,5A),(1C,2A,3C,4D,5B),(1C,2A,3C,4D,5C),(1C,2A,3C,4D,5D),(1C,2A,3D,4A,5A),(1C,2A,3D,4A,5B),(1C,2A,3D,4A,5C),(1C,2A,3D,4A,5D),(1C,2A,3D,4B,5A),(1C,2A,3D,4B,5B),(1C,2A,3D,4B,5C),(1C,2A,3D,4B,5D),(1C,2A,3D,4C,5A),(1C,2A,3D,4C,5B),(1C,2A,3D,4C,5C),(1C,2A,3D,4C,5D),(1C,2A,3D,4D,5A),(1C,2A,3D,4D,5B),(1C,2A,3D,4D,5C),(1C,2A,3D,4D,5D),(1C,2A,3E,4A,5A),(1C,2A,3E,4A,5B),(1C,2A,3E,4A,5C),(1C,2A,3E,4A,5D),(1C,2A,3E,4B,5A),(1C,2A,3E,4B,5B),(1C,2A,3E,4B,5C),(1C,2A,3E,4B,5D),(1C,2A,3E,4C,5A),(1C,2A,3E,4C,5B),(1C,2A,3E,4C,5C),(1C,2A,3E,4C,5D),(1C,2A,3E,4D,5A),(1C,2A,3E,4D,5B),(1C,2A,3E,4D,5C),(1C,2A,3E,4D,5D),(1C,2A,3F,4A,5A),(1C,2A,3F,4A,5B),(1C,2A,3F,4A,5C),(1C,2A,3F,4A,5D),(1C,2A,3F,4B,5A),(1C,2A,3F,4B,5B),(1C,2A,3F,4B,5C),(1C,2A,3F,4B,5D),(1C,2A,3F,4C,5A),(1C,2A,3F,4C,5B),(1C,2A,3F,4C,5C),(1C,2A,3F,4C,5D),(1C,2A,3F,4D,5A),(1C,2A,3F,4D,5B),(1C,2A,3F,4D,5C),(1C,2A,3F,4D,5D),(1C,2B,3A,4A,5A),(1C,2B,3A,4A,5C),(1C,2B,3A,4A,5D),(1C,2B,3A,4B,5A),(1C,2B,3A,4B,5B),(1C,2B,3A,4B,5C),(1C,2B,3A,4B,5D),(1C,2B,3A,4C,5A),(1C,2B,3A,4C,5B),(1C,2B,3A,4C,5C),(1C,2B,3A,4C,5D),(1C,2B,3A,4D,5A),(1C,2B,3A,4D,5B),(1C,2B,3A,4D,5C),(1C,2B,3A,4D,5D),(1C,2B,3B,4A,5A),(1C,2B,3B,4A,5C),(1C,2B,3B,4A,5D),(1C,2B,3B,4B,5A),(1C,2B,3B,4B,5B),(1C,2B,3B,4B,5C),(1C,2B,3B,4B,5D),(1C,2B,3B,4C,5A),(1C,2B,3B,4C,5B),(1C,2B,3B,4C,5C),(1C,2B,3B,4C,5D),(1C,2B,3B,4D,5A),(1C,2B,3B,4D,5B),(1C,2B,3B,4D,5C),(1C,2B,3B,4D,5D),(1C,2B,3C,4A,5A),(1C,2B,3C,4A,5B),(1C,2B,3C,4A,5C),(1C,2B,3C,4A,5D),(1C,2B,3C,4B,5A),(1C,2B,3C,4B,5B),(1C,2B,3C,4B,5C),(1C,2B,3C,4B,5D),(1C,2B,3C,4C,5A),(1C,2B,3C,4C,5B),(1C,2B,3C,4C,5C),(1C,2B,3C,4C,5D),(1C,2B,3C,4D,5A),(1C,2B,3C,4D,5B),(1C,2B,3C,4D,5C),(1C,2B,3C,4D,5D),(1C,2B,3D,4A,5A),(1C,2B,3D,4A,5B),(1C,2B,3D,4A,5C),(1C,2B,3D,4A,5D),(1C,2B,3D,4B,5A),(1C,2B,3D,4B,5B),(1C,2B,3D,4B,5C),(1C,2B,3D,4B,5D),(1C,2B,3D,4C,5A),(1C,2B,3D,4C,5B),(1C,2B,3D,4C,5C),(1C,2B,3D,4C,5D),(1C,2B,3D,4D,5A),(1C,2B,3D,4D,5B),(1C,2B,3D,4D,5C),(1C,2B,3D,4D,5D),(1C,2B,3E,4A,5A),(1C,2B,3E,4A,5B),(1C,2B,3E,4A,5C),(1C,2B,3E,4A,5D),(1C,2B,3E,4B,5A),(1C,2B,3E,4B,5B),(1C,2B,3E,4B,5C),(1C,2B,3E,4B,5D),(1C,2B,3E,4C,5A),(1C,2B,3E,4C,5B),(1C,2B,3E,4C,5C),(1C,2B,3E,4C,5D),(1C,2B,3E,4D,5A),(1C,2B,3E,4D,5B),(1C,2B,3E,4D,5C),(1C,2B,3E,4D,5D),(1C,2B,3F,4A,5A),(1C,2B,3F,4A,5B),(1C,2B,3F,4A,5C),(1C,2B,3F,4A,5D),(1C,2B,3F,4B,5A),(1C,2B,3F,4B,5B),(1C,2B,3F,4B,5C),(1C,2B,3F,4B,5D),(1C,2B,3F,4C,5A),(1C,2B,3F,4C,5B),(1C,2B,3F,4C,5C),(1C,2B,3F,4C,5D),(1C,2B,3F,4D,5A),(1C,2B,3F,4D,5B),(1C,2B,3F,4D,5C),(1C,2

B,3F,4D,5D),(1C,2C,3A,4A,5A),(1C,2C,3A,4A,5B),(1C,2C,3A,4A,5C),(1C,2C,3A,4A,5D),(1C,2C,3A,4B,5A),(1C,2C,3A,4B,5B),(1C,2C,3A,4B,5C),(1C,2C,3A,4B,5D),(1C,2C,3A,4C,5A),(1C,2C,3A,4C,5B),(1C,2C,3A,4C,5C),(1C,2C,3A,4C,5D),(1C,2C,3A,4D,5A),(1C,2C,3A,4D,5B),(1C,2C,3A,4D,5C),(1C,2C,3A,4D,5D),(1C,2C,3B,4A,5A),(1C,2C,3B,4A,5B),(1C,2C,3B,4A,5C),(1C,2C,3B,4A,5D),(1C,2C,3B,4B,5A),(1C,2C,3B,4B,5B),(1C,2C,3B,4B,5C),(1C,2C,3B,4B,5D),(1C,2C,3B,4C,5A),(1C,2C,3B,4C,5B),(1C,2C,3B,4C,5C),(1C,2C,3B,4C,5D),(1C,2C,3B,4D,5A),(1C,2C,3B,4D,5B),(1C,2C,3B,4D,5C),(1C,2C,3B,4D,5D),(1C,2C,3C,4A,5A),(1C,2C,3C,4A,5B),(1C,2C,3C,4A,5C),(1C,2C,3C,4A,5D),(1C,2C,3C,4B,5A),(1C,2C,3C,4B,5B),(1C,2C,3C,4B,5C),(1C,2C,3C,4B,5D),(1C,2C,3C,4C,5A),(1C,2C,3C,4C,5B),(1C,2C,3C,4C,5C),(1C,2C,3C,4C,5D),(1C,2C,3C,4D,5A),(1C,2C,3C,4D,5B),(1C,2C,3C,4D,5C),(1C,2C,3C,4D,5D),(1C,2C,3D,4A,5A),(1C,2C,3D,4A,5B),(1C,2C,3D,4A,5C),(1C,2C,3D,4A,5D),(1C,2C,3D,4B,5A),(1C,2C,3D,4B,5B),(1C,2C,3D,4B,5C),(1C,2C,3D,4B,5D),(1C,2C,3D,4C,5A),(1C,2C,3D,4C,5B),(1C,2C,3D,4C,5C),(1C,2C,3D,4C,5D),(1C,2C,3D,4D,5A),(1C,2C,3D,4D,5B),(1C,2C,3D,4D,5C),(1C,2C,3D,4D,5D),(1C,2C,3E,4A,5A),(1C,2C,3E,4A,5B),(1C,2C,3E,4A,5C),(1C,2C,3E,4A,5D),(1C,2C,3E,4B,5A),(1C,2C,3E,4B,5B),(1C,2C,3E,4B,5C),(1C,2C,3E,4B,5D),(1C,2C,3E,4C,5A),(1C,2C,3E,4C,5B),(1C,2C,3E,4C,5C),(1C,2C,3E,4C,5D),(1C,2C,3E,4D,5A),(1C,2C,3E,4D,5B),(1C,2C,3E,4D,5C),(1C,2C,3E,4D,5D),(1C,2C,3F,4A,5A),(1C,2C,3F,4A,5B),(1C,2C,3F,4A,5C),(1C,2C,3F,4A,5D),(1C,2C,3F,4B,5A),(1C,2C,3F,4B,5B),(1C,2C,3F,4B,5C),(1C,2C,3F,4B,5D),(1C,2C,3F,4C,5A),(1C,2C,3F,4C,5B),(1C,2C,3F,4C,5C),(1C,2C,3F,4C,5D),(1C,2C,3F,4D,5A),(1C,2C,3F,4D,5B),(1C,2C,3F,4D,5C),(1C,2C,3F,4D,5D),(1C,2D,3A,4A,5A),(1C,2D,3A,4A,5B),(1C,2D,3A,4A,5C),(1C,2D,3A,4A,5D),(1C,2D,3A,4B,5A),(1C,2D,3A,4B,5B),(1C,2D,3A,4B,5C),(1C,2D,3A,4B,5D),(1C,2D,3A,4C,5A),(1C,2D,3A,4C,5B),(1C,2D,3A,4C,5C),(1C,2D,3A,4C,5D),(1C,2D,3A,4D,5A),(1C,2D,3A,4D,5B),(1C,2D,3A,4D,5C),(1C,2D,3A,4D,5D),(1C,2D,3B,4A,5A),(1C,2D,3B,4A,5B),(1C,2D,3B,4A,5C),(1C,2D,3B,4A,5D),(1C,2D,3B,4B,5A),(1C,2D,3B,4B,5B),(1C,2D,3B,4B,5C),(1C,2D,3B,4B,5D),(1C,2D,3B,4C,5A),(1C,2D,3B,4C,5B),(1C,2D,3B,4C,5C),(1C,2D,3B,4C,5D),(1C,2D,3B,4D,5A),(1C,2D,3B,4D,5B),(1C,2D,3B,4D,5C),(1C,2D,3B,4D,5D),(1C,2D,3C,4A,5A),(1C,2D,3C,4A,5B),(1C,2D,3C,4A,5C),(1C,2D,3C,4A,5D),(1C,2D,3C,4B,5A),(1C,2D,3C,4B,5B),(1C,2D,3C,4B,5C),(1C,2D,3C,4B,5D),(1C,2D,3C,4C,5A),(1C,2D,3C,4C,5B),(1C,2D,3C,4C,5C),(1C,2D,3C,4C,5D),(1C,2D,3C,4D,5A),(1C,2D,3C,4D,5B),(1C,2D,3C,4D,5C),(1C,2D,3C,4D,5D),(1C,2D,3D,4A,5A),(1C,2D,3D,4A,5B),(1C,2D,3D,4A,5C),(1C,2D,3D,4A,5D),(1C,2D,3D,4B,5A),(1C,2D,3D,4B,5B),(1C,2D,3D,4B,5C),(1C,2D,3D,4B,5D),(1C,2D,3D,4C,5A),(1C,2D,3D,4C,5B),(1C,2D,3D,4C,5C),(1C,2D,3D,4C,5D),(1C,2D,3D,4D,5A),(1C,2D,3D,4D,5B),(1C,2D,3D,4D,5C),(1C,2D,3D,4D,5D),(1C,2D,3E,4A,5A),(1C,2D,3E,4A,5B),(1C,2D,3E,4A,5C),(1C,2D,3E,4A,5D),(1C,2D,3E,4B,5A),(1C,2D,3E,4B,5B),(1C,2D,3E,4B,5C),(1C,2D,3E,4B,5D),(1C,2D,3E,4C,5A),(1C,2D,3E,4C,5B),(1

C,2D,3E,4C,5C),(1C,2D,3E,4C,5D),(1C,2D,3E,4D,5A),(1C,2D,3E,4D,5B),(1C,2D,3E,4D,5C),(1C,2D,3E,4D,5D),(1C,2D,3F,4A,5A),(1C,2D,3F,4A,5B),(1C,2D,3F,4A,5C),(1C,2D,3F,4A,5D),(1C,2D,3F,4B,5A),(1C,2D,3F,4B,5B),(1C,2D,3F,4B,5C),(1C,2D,3F,4B,5D),(1C,2D,3F,4C,5A),(1C,2D,3F,4C,5B),(1C,2D,3F,4C,5C),(1C,2D,3F,4C,5D),(1C,2D,3F,4D,5A),(1C,2D,3F,4D,5B),(1C,2D,3F,4D,5C),(1C,2D,3F,4D,5D),(1C,2E,3A,4A,5A),(1C,2E,3A,4A,5B),(1C,2E,3A,4A,5C),(1C,2E,3A,4A,5D),(1C,2E,3A,4B,5A),(1C,2E,3A,4B,5B),(1C,2E,3A,4B,5C),(1C,2E,3A,4B,5D),(1C,2E,3A,4C,5A),(1C,2E,3A,4C,5B),(1C,2E,3A,4C,5C),(1C,2E,3A,4C,5D),(1C,2E,3A,4D,5A),(1C,2E,3A,4D,5B),(1C,2E,3A,4D,5C),(1C,2E,3A,4D,5D),(1C,2E,3B,4A,5A),(1C,2E,3B,4A,5B),(1C,2E,3B,4A,5C),(1C,2E,3B,4A,5D),(1C,2E,3B,4B,5A),(1C,2E,3B,4B,5B),(1C,2E,3B,4B,5C),(1C,2E,3B,4B,5D),(1C,2E,3B,4C,5A),(1C,2E,3B,4C,5B),(1C,2E,3B,4C,5C),(1C,2E,3B,4C,5D),(1C,2E,3B,4D,5A),(1C,2E,3B,4D,5B),(1C,2E,3B,4D,5C),(1C,2E,3B,4D,5D),(1C,2E,3C,4A,5A),(1C,2E,3C,4A,5B),(1C,2E,3C,4A,5C),(1C,2E,3C,4A,5D),(1C,2E,3C,4B,5A),(1C,2E,3C,4B,5B),(1C,2E,3C,4B,5C),(1C,2E,3C,4B,5D),(1C,2E,3C,4C,5A),(1C,2E,3C,4C,5B),(1C,2E,3C,4C,5C),(1C,2E,3C,4C,5D),(1C,2E,3C,4D,5A),(1C,2E,3C,4D,5B),(1C,2E,3C,4D,5C),(1C,2E,3C,4D,5D),(1C,2E,3D,4A,5A),(1C,2E,3D,4A,5B),(1C,2E,3D,4A,5C),(1C,2E,3D,4A,5D),(1C,2E,3D,4B,5A),(1C,2E,3D,4B,5B),(1C,2E,3D,4B,5C),(1C,2E,3D,4B,5D),(1C,2E,3D,4C,5A),(1C,2E,3D,4C,5B),(1C,2E,3D,4C,5C),(1C,2E,3D,4C,5D),(1C,2E,3D,4D,5A),(1C,2E,3D,4D,5B),(1C,2E,3D,4D,5C),(1C,2E,3D,4D,5D),(1C,2E,3E,4A,5A),(1C,2E,3E,4A,5B),(1C,2E,3E,4A,5C),(1C,2E,3E,4A,5D),(1C,2E,3E,4B,5A),(1C,2E,3E,4B,5B),(1C,2E,3E,4B,5C),(1C,2E,3E,4B,5D),(1C,2E,3E,4C,5A),(1C,2E,3E,4C,5B),(1C,2E,3E,4C,5C),(1C,2E,3E,4C,5D),(1C,2E,3E,4D,5A),(1C,2E,3E,4D,5B),(1C,2E,3E,4D,5C),(1C,2E,3E,4D,5D),(1C,2E,3F,4A,5A),(1C,2E,3F,4A,5B),(1C,2E,3F,4A,5C),(1C,2E,3F,4A,5D),(1C,2E,3F,4B,5A),(1C,2E,3F,4B,5B),(1C,2E,3F,4B,5C),(1C,2E,3F,4B,5D),(1C,2E,3F,4C,5A),(1C,2E,3F,4C,5B),(1C,2E,3F,4C,5C),(1C,2E,3F,4C,5D),(1C,2E,3F,4D,5A),(1C,2E,3F,4D,5B),(1C,2E,3F,4D,5C),(1C,2E,3F,4D,5D),(1D,2A,3A,4A,5A),(1D,2A,3A,4A,5B),(1D,2A,3A,4A,5C),(1D,2A,3A,4A,5D),(1D,2A,3A,4B,5A),(1D,2A,3A,4B,5B),(1D,2A,3A,4B,5C),(1D,2A,3A,4B,5D),(1D,2A,3A,4C,5A),(1D,2A,3A,4C,5B),(1D,2A,3A,4C,5C),(1D,2A,3A,4C,5D),(1D,2A,3A,4D,5A),(1D,2A,3A,4D,5B),(1D,2A,3A,4D,5C),(1D,2A,3A,4D,5D),(1D,2A,3B,4A,5A),(1D,2A,3B,4A,5B),(1D,2A,3B,4A,5C),(1D,2A,3B,4A,5D),(1D,2A,3B,4B,5A),(1D,2A,3B,4B,5B),(1D,2A,3B,4B,5C),(1D,2A,3B,4B,5D),(1D,2A,3B,4C,5A),(1D,2A,3B,4C,5B),(1D,2A,3B,4C,5C),(1D,2A,3B,4C,5D),(1D,2A,3B,4D,5A),(1D,2A,3B,4D,5B),(1D,2A,3B,4D,5C),(1D,2A,3B,4D,5D),(1D,2A,3C,4A,5A),(1D,2A,3C,4A,5B),(1D,2A,3C,4A,5C),(1D,2A,3C,4A,5D),(1D,2A,3C,4B,5A),(1D,2A,3C,4B,5B),(1D,2A,3C,4B,5C),(1D,2A,3C,4B,5D),(1D,2A,3C,4C,5A),(1D,2A,3C,4C,5B),(1D,2A,3C,4C,5C),(1D,2A,3C,4C,5D),(1D,2A,3C,4D,5A),(1D,2A,3C,4D,5B),(1D,2A,3C,4D,5C),(1D,2A,3C,4D,5D),(1D,2A,3D,4A,5A),(1D,2A,3D,4A,5B),(1D,2A,3D,4A,5C),(1D,2A,3D,4A,5D),(1D,2A,3D,4B,5A),(1D,

2A,3D,4B,5B),(1D,2A,3D,4B,5C),(1D,2A,3D,4B,5D),(1D,2A,3D,4C,5A),(1D,2A,3D,4C,5B),(1D,2A,3D,4C,5C),(1D,2A,3D,4C,5D),(1D,2A,3D,4D,5A),(1D,2A,3D,4D,5B),(1D,2A,3D,4D,5C),(1D,2A,3D,4D,5D),(1D,2A,3E,4A,5A),(1D,2A,3E,4A,5B),(1D,2A,3E,4A,5C),(1D,2A,3E,4A,5D),(1D,2A,3E,4B,5A),(1D,2A,3E,4B,5B),(1D,2A,3E,4B,5C),(1D,2A,3E,4B,5D),(1D,2A,3E,4C,5A),(1D,2A,3E,4C,5B),(1D,2A,3E,4C,5C),(1D,2A,3E,4C,5D),(1D,2A,3E,4D,5A),(1D,2A,3E,4D,5B),(1D,2A,3E,4D,5C),(1D,2A,3E,4D,5D),(1D,2A,3F,4A,5A),(1D,2A,3F,4A,5B),(1D,2A,3F,4A,5C),(1D,2A,3F,4A,5D),(1D,2A,3F,4B,5A),(1D,2A,3F,4B,5B),(1D,2A,3F,4B,5C),(1D,2A,3F,4B,5D),(1D,2A,3F,4C,5A),(1D,2A,3F,4C,5B),(1D,2A,3F,4C,5C),(1D,2A,3F,4C,5D),(1D,2A,3F,4D,5A),(1D,2A,3F,4D,5B),(1D,2A,3F,4D,5C),(1D,2A,3F,4D,5D),(1D,2B,3A,4A,5A),(1D,2B,3A,4A,5B),(1D,2B,3A,4A,5C),(1D,2B,3A,4A,5D),(1D,2B,3A,4B,5A),(1D,2B,3A,4B,5B),(1D,2B,3A,4B,5C),(1D,2B,3A,4B,5D),(1D,2B,3A,4C,5A),(1D,2B,3A,4C,5B),(1D,2B,3A,4C,5C),(1D,2B,3A,4C,5D),(1D,2B,3A,4D,5A),(1D,2B,3A,4D,5B),(1D,2B,3A,4D,5C),(1D,2B,3A,4D,5D),(1D,2B,3B,4A,5A),(1D,2B,3B,4A,5B),(1D,2B,3B,4A,5C),(1D,2B,3B,4A,5D),(1D,2B,3B,4B,5A),(1D,2B,3B,4B,5B),(1D,2B,3B,4B,5C),(1D,2B,3B,4B,5D),(1D,2B,3B,4C,5A),(1D,2B,3B,4C,5B),(1D,2B,3B,4C,5C),(1D,2B,3B,4C,5D),(1D,2B,3B,4D,5A),(1D,2B,3B,4D,5B),(1D,2B,3B,4D,5C),(1D,2B,3B,4D,5D),(1D,2B,3C,4A,5A),(1D,2B,3C,4A,5B),(1D,2B,3C,4A,5C),(1D,2B,3C,4A,5D),(1D,2B,3C,4B,5A),(1D,2B,3C,4B,5B),(1D,2B,3C,4B,5C),(1D,2B,3C,4B,5D),(1D,2B,3C,4C,5A),(1D,2B,3C,4C,5B),(1D,2B,3C,4C,5C),(1D,2B,3C,4C,5D),(1D,2B,3C,4D,5A),(1D,2B,3C,4D,5B),(1D,2B,3C,4D,5C),(1D,2B,3C,4D,5D),(1D,2B,3D,4A,5A),(1D,2B,3D,4A,5B),(1D,2B,3D,4A,5C),(1D,2B,3D,4A,5D),(1D,2B,3D,4B,5A),(1D,2B,3D,4B,5B),(1D,2B,3D,4B,5C),(1D,2B,3D,4B,5D),(1D,2B,3D,4C,5A),(1D,2B,3D,4C,5B),(1D,2B,3D,4C,5C),(1D,2B,3D,4C,5D),(1D,2B,3D,4D,5A),(1D,2B,3D,4D,5B),(1D,2B,3D,4D,5C),(1D,2B,3D,4D,5D),(1D,2B,3E,4A,5A),(1D,2B,3E,4A,5B),(1D,2B,3E,4A,5C),(1D,2B,3E,4A,5D),(1D,2B,3E,4B,5A),(1D,2B,3E,4B,5B),(1D,2B,3E,4B,5C),(1D,2B,3E,4B,5D),(1D,2B,3E,4C,5A),(1D,2B,3E,4C,5B),(1D,2B,3E,4C,5C),(1D,2B,3E,4C,5D),(1D,2B,3E,4D,5A),(1D,2B,3E,4D,5B),(1D,2B,3E,4D,5C),(1D,2B,3E,4D,5D),(1D,2B,3F,4A,5A),(1D,2B,3F,4A,5B),(1D,2B,3F,4A,5C),(1D,2B,3F,4A,5D),(1D,2B,3F,4B,5A),(1D,2B,3F,4B,5B),(1D,2B,3F,4B,5C),(1D,2B,3F,4B,5D),(1D,2B,3F,4C,5A),(1D,2B,3F,4C,5B),(1D,2B,3F,4C,5C),(1D,2B,3F,4C,5D),(1D,2B,3F,4D,5A),(1D,2B,3F,4D,5B),(1D,2B,3F,4D,5C),(1D,2B,3F,4D,5D),(1D,2C,3A,4A,5A),(1D,2C,3A,4A,5B),(1D,2C,3A,4A,5C),(1D,2C,3A,4A,5D),(1D,2C,3A,4B,5A),(1D,2C,3A,4B,5B),(1D,2C,3A,4B,5C),(1D,2C,3A,4B,5D),(1D,2C,3A,4C,5A),(1D,2C,3A,4C,5B),(1D,2C,3A,4C,5C),(1D,2C,3A,4C,5D),(1D,2C,3A,4D,5A),(1D,2C,3A,4D,5B),(1D,2C,3A,4D,5C),(1D,2C,3A,4D,5D),(1D,2C,3B,4A,5A),(1D,2C,3B,4A,5B),(1D,2C,3B,4A,5C),(1D,2C,3B,4A,5D),(1D,2C,3B,4B,5A),(1D,2C,3B,4B,5B),(1D,2C,3B,4B,5C),(1D,2C,3B,4B,5D),(1D,2C,3B,4C,5A),(1D,2C,3B,4C,5B),(1D,2C,3B,4C,5C),(1D,2C,3B,4C,5D),(1D,2C,3B,4D,5A),(1D,2C,3B,4D,5B),(1D,2C,3B,4D,5C),(1D,2C,3

B,4D,5D),(1D,2C,3C,4A,5A),(1D,2C,3C,4A,5B),(1D,2C,3C,4A,5C),(1D,2C,3C,4A,5D),(1D,2C,3C,4B,5A),(1D,2C,3C,4B,5B),(1D,2C,3C,4B,5C),(1D,2C,3C,4B,5D),(1D,2C,3C,4C,5A),(1D,2C,3C,4C,5B),(1D,2C,3C,4C,5C),(1D,2C,3C,4C,5D),(1D,2C,3C,4D,5A),(1D,2C,3C,4D,5B),(1D,2C,3C,4D,5C),(1D,2C,3C,4D,5D),(1D,2C,3D,4A,5A),(1D,2C,3D,4A,5B),(1D,2C,3D,4A,5C),(1D,2C,3D,4A,5D),(1D,2C,3D,4B,5A),(1D,2C,3D,4B,5B),(1D,2C,3D,4B,5C),(1D,2C,3D,4B,5D),(1D,2C,3D,4C,5A),(1D,2C,3D,4C,5B),(1D,2C,3D,4C,5C),(1D,2C,3D,4C,5D),(1D,2C,3D,4D,5A),(1D,2C,3D,4D,5B),(1D,2C,3D,4D,5C),(1D,2C,3D,4D,5D),(1D,2C,3E,4A,5A),(1D,2C,3E,4A,5B),(1D,2C,3E,4A,5C),(1D,2C,3E,4A,5D),(1D,2C,3E,4B,5A),(1D,2C,3E,4B,5B),(1D,2C,3E,4B,5C),(1D,2C,3E,4B,5D),(1D,2C,3E,4C,5A),(1D,2C,3E,4C,5B),(1D,2C,3E,4C,5C),(1D,2C,3E,4C,5D),(1D,2C,3E,4D,5A),(1D,2C,3E,4D,5B),(1D,2C,3E,4D,5C),(1D,2C,3E,4D,5D),(1D,2C,3F,4A,5A),(1D,2C,3F,4A,5B),(1D,2C,3F,4A,5C),(1D,2C,3F,4A,5D),(1D,2C,3F,4B,5A),(1D,2C,3F,4B,5B),(1D,2C,3F,4B,5C),(1D,2C,3F,4B,5D),(1D,2C,3F,4C,5A),(1D,2C,3F,4C,5B),(1D,2C,3F,4C,5C),(1D,2C,3F,4C,5D),(1D,2C,3F,4D,5A),(1D,2C,3F,4D,5B),(1D,2C,3F,4D,5C),(1D,2C,3F,4D,5D),(1D,2D,3A,4A,5A),(1D,2D,3A,4A,5B),(1D,2D,3A,4A,5C),(1D,2D,3A,4A,5D),(1D,2D,3A,4B,5A),(1D,2D,3A,4B,5B),(1D,2D,3A,4B,5C),(1D,2D,3A,4B,5D),(1D,2D,3A,4C,5A),(1D,2D,3A,4C,5B),(1D,2D,3A,4C,5C),(1D,2D,3A,4C,5D),(1D,2D,3A,4D,5A),(1D,2D,3A,4D,5B),(1D,2D,3A,4D,5C),(1D,2D,3A,4D,5D),(1D,2D,3B,4A,5A),(1D,2D,3B,4A,5B),(1D,2D,3B,4A,5C),(1D,2D,3B,4A,5D),(1D,2D,3B,4B,5A),(1D,2D,3B,4B,5B),(1D,2D,3B,4B,5C),(1D,2D,3B,4B,5D),(1D,2D,3B,4C,5A),(1D,2D,3B,4C,5B),(1D,2D,3B,4C,5C),(1D,2D,3B,4C,5D),(1D,2D,3B,4D,5A),(1D,2D,3B,4D,5B),(1D,2D,3B,4D,5C),(1D,2D,3B,4D,5D),(1D,2D,3C,4A,5A),(1D,2D,3C,4A,5B),(1D,2D,3C,4A,5C),(1D,2D,3C,4A,5D),(1D,2D,3C,4B,5A),(1D,2D,3C,4B,5B),(1D,2D,3C,4B,5C),(1D,2D,3C,4B,5D),(1D,2D,3C,4C,5A),(1D,2D,3C,4C,5B),(1D,2D,3C,4C,5C),(1D,2D,3C,4C,5D),(1D,2D,3C,4D,5A),(1D,2D,3C,4D,5B),(1D,2D,3C,4D,5C),(1D,2D,3C,4D,5D),(1D,2D,3D,4A,5A),(1D,2D,3D,4A,5B),(1D,2D,3D,4A,5C),(1D,2D,3D,4A,5D),(1D,2D,3D,4B,5A),(1D,2D,3D,4B,5B),(1D,2D,3D,4B,5C),(1D,2D,3D,4B,5D),(1D,2D,3D,4C,5A),(1D,2D,3D,4C,5B),(1D,2D,3D,4C,5C),(1D,2D,3D,4C,5D),(1D,2D,3D,4D,5A),(1D,2D,3D,4D,5B),(1D,2D,3D,4D,5C),(1D,2D,3D,4D,5D),(1D,2D,3E,4A,5A),(1D,2D,3E,4A,5B),(1D,2D,3E,4A,5C),(1D,2D,3E,4A,5D),(1D,2D,3E,4B,5A),(1D,2D,3E,4B,5B),(1D,2D,3E,4B,5C),(1D,2D,3E,4B,5D),(1D,2D,3E,4C,5A),(1D,2D,3E,4C,5B),(1D,2D,3E,4C,5C),(1D,2D,3E,4C,5D),(1D,2D,3E,4D,5A),(1D,2D,3E,4D,5B),(1D,2D,3E,4D,5C),(1D,2D,3E,4D,5D),(1D,2D,3F,4A,5A),(1D,2D,3F,4A,5B),(1D,2D,3F,4A,5C),(1D,2D,3F,4A,5D),(1D,2D,3F,4B,5A),(1D,2D,3F,4B,5B),(1D,2D,3F,4B,5C),(1D,2D,3F,4B,5D),(1D,2D,3F,4C,5A),(1D,2D,3F,4C,5B),(1D,2D,3F,4C,5C),(1D,2D,3F,4C,5D),(1D,2D,3F,4D,5A),(1D,2D,3F,4D,5B),(1D,2D,3F,4D,5C),(1D,2D,3F,4D,5D),(1D,2E,3A,4A,5A),(1D,2E,3A,4A,5B),(1D,2E,3A,4A,5C),(1D,2E,3A,4A,5D),(1D,2E,3A,4B,5A),(1D,2E,3A,4B,5B),(1D,2E,3A,4B,5C),(1D,2E,3A,4B,5D),(1D,2E,3A,4C,5A),(

1D,2E,3A,4C,5B),(1D,2E,3A,4C,5C),(1D,2E,3A,4C,5D),(1D,2E,3A,4D,5A),(1D,2E,3A,4D,5B),(1D,2E,3A,4D,5C),(1D,2E,3A,4D,5D),(1D,2E,3B,4A,5A),(1D,2E,3B,4A,5B),(1D,2E,3B,4A,5C),(1D,2E,3B,4A,5D),(1D,2E,3B,4B,5A),(1D,2E,3B,4B,5B),(1D,2E,3B,4B,5C),(1D,2E,3B,4B,5D),(1D,2E,3B,4C,5A),(1D,2E,3B,4C,5B),(1D,2E,3B,4C,5C),(1D,2E,3B,4C,5D),(1D,2E,3B,4D,5A),(1D,2E,3B,4D,5B),(1D,2E,3B,4D,5C),(1D,2E,3B,4D,5D),(1D,2E,3C,4A,5A),(1D,2E,3C,4A,5B),(1D,2E,3C,4A,5C),(1D,2E,3C,4A,5D),(1D,2E,3C,4B,5A),(1D,2E,3C,4B,5B),(1D,2E,3C,4B,5C),(1D,2E,3C,4B,5D),(1D,2E,3C,4C,5A),(1D,2E,3C,4C,5B),(1D,2E,3C,4C,5C),(1D,2E,3C,4C,5D),(1D,2E,3C,4D,5A),(1D,2E,3C,4D,5B),(1D,2E,3C,4D,5C),(1D,2E,3C,4D,5D),(1D,2E,3D,4A,5A),(1D,2E,3D,4A,5B),(1D,2E,3D,4A,5C),(1D,2E,3D,4A,5D),(1D,2E,3D,4B,5A),(1D,2E,3D,4B,5B),(1D,2E,3D,4B,5C),(1D,2E,3D,4B,5D),(1D,2E,3D,4C,5A),(1D,2E,3D,4C,5B),(1D,2E,3D,4C,5C),(1D,2E,3D,4C,5D),(1D,2E,3D,4D,5A),(1D,2E,3D,4D,5B),(1D,2E,3D,4D,5C),(1D,2E,3D,4D,5D),(1D,2E,3E,4A,5A),(1D,2E,3E,4A,5B),(1D,2E,3E,4A,5C),(1D,2E,3E,4A,5D),(1D,2E,3E,4B,5A),(1D,2E,3E,4B,5B),(1D,2E,3E,4B,5C),(1D,2E,3E,4B,5D),(1D,2E,3E,4C,5A),(1D,2E,3E,4C,5B),(1D,2E,3E,4C,5C),(1D,2E,3E,4C,5D),(1D,2E,3E,4D,5A),(1D,2E,3E,4D,5B),(1D,2E,3E,4D,5C),(1D,2E,3E,4D,5D),(1D,2E,3F,4A,5A),(1D,2E,3F,4A,5B),(1D,2E,3F,4A,5C),(1D,2E,3F,4A,5D),(1D,2E,3F,4B,5A),(1D,2E,3F,4B,5B),(1D,2E,3F,4B,5C),(1D,2E,3F,4B,5D),(1D,2E,3F,4C,5A),(1D,2E,3F,4C,5B),(1D,2E,3F,4C,5C),(1D,2E,3F,4C,5D),(1D,2E,3F,4D,5A),(1D,2E,3F,4D,5B),(1D,2E,3F,4D,5C),(1D,2E,3F,4D,5D),(1E,2A,3A,4A,5A),(1E,2A,3A,4A,5B),(1E,2A,3A,4A,5C),(1E,2A,3A,4A,5D),(1E,2A,3A,4B,5A),(1E,2A,3A,4B,5B),(1E,2A,3A,4B,5C),(1E,2A,3A,4B,5D),(1E,2A,3A,4C,5A),(1E,2A,3A,4C,5B),(1E,2A,3A,4C,5C),(1E,2A,3A,4C,5D),(1E,2A,3A,4D,5A),(1E,2A,3A,4D,5B),(1E,2A,3A,4D,5C),(1E,2A,3A,4D,5D),(1E,2A,3B,4A,5A),(1E,2A,3B,4A,5B),(1E,2A,3B,4A,5C),(1E,2A,3B,4A,5D),(1E,2A,3B,4B,5A),(1E,2A,3B,4B,5B),(1E,2A,3B,4B,5C),(1E,2A,3B,4B,5D),(1E,2A,3B,4C,5A),(1E,2A,3B,4C,5B),(1E,2A,3B,4C,5C),(1E,2A,3B,4C,5D),(1E,2A,3B,4D,5A),(1E,2A,3B,4D,5B),(1E,2A,3B,4D,5C),(1E,2A,3B,4D,5D),(1E,2A,3C,4A,5A),(1E,2A,3C,4A,5B),(1E,2A,3C,4A,5C),(1E,2A,3C,4A,5D),(1E,2A,3C,4B,5A),(1E,2A,3C,4B,5B),(1E,2A,3C,4B,5C),(1E,2A,3C,4B,5D),(1E,2A,3C,4C,5A),(1E,2A,3C,4C,5B),(1E,2A,3C,4C,5C),(1E,2A,3C,4C,5D),(1E,2A,3C,4D,5A),(1E,2A,3C,4D,5B),(1E,2A,3C,4D,5C),(1E,2A,3C,4D,5D),(1E,2A,3D,4A,5A),(1E,2A,3D,4A,5B),(1E,2A,3D,4A,5C),(1E,2A,3D,4A,5D),(1E,2A,3D,4B,5A),(1E,2A,3D,4B,5B),(1E,2A,3D,4B,5C),(1E,2A,3D,4B,5D),(1E,2A,3D,4C,5A),(1E,2A,3D,4C,5B),(1E,2A,3D,4C,5C),(1E,2A,3D,4C,5D),(1E,2A,3D,4D,5A),(1E,2A,3D,4D,5B),(1E,2A,3D,4D,5C),(1E,2A,3D,4D,5D),(1E,2A,3E,4A,5A),(1E,2A,3E,4A,5B),(1E,2A,3E,4A,5C),(1E,2A,3E,4A,5D),(1E,2A,3E,4B,5A),(1E,2A,3E,4B,5B),(1E,2A,3E,4B,5C),(1E,2A,3E,4B,5D),(1E,2A,3E,4C,5A),(1E,2A,3E,4C,5B),(1E,2A,3E,4C,5C),(1E,2A,3E,4C,5D),(1E,2A,3E,4D,5A),(1E,2A,3E,4D,5B),(1E,2A,3E,4D,5C),(1E,2A,3E,4D,5D),(1E,2A,3F,4A,5A),(1E,2A,3F,4A,5B),(1E,2A,3F,4A,5C),(1E,2A,3F,

4A,5D),(1E,2A,3F,4B,5A),(1E,2A,3F,4B,5B),(1E,2A,3F,4B,5C),(1E,2A,3F,4B,5D),(1E,2A,3F,4C,5A),(1E,2A,3F,4C,5B),(1E,2A,3F,4C,5C),(1E,2A,3F,4C,5D),(1E,2A,3F,4D,5A),(1E,2A,3F,4D,5B),(1E,2A,3F,4D,5C),(1E,2A,3F,4D,5D),(1E,2B,3A,4A,5A),(1E,2B,3A,4A,5B),(1E,2B,3A,4A,5C),(1E,2B,3A,4A,5D),(1E,2B,3A,4B,5A),(1E,2B,3A,4B,5B),(1E,2B,3A,4B,5C),(1E,2B,3A,4B,5D),(1E,2B,3A,4C,5A),(1E,2B,3A,4C,5B),(1E,2B,3A,4C,5C),(1E,2B,3A,4C,5D),(1E,2B,3A,4D,5A),(1E,2B,3A,4D,5B),(1E,2B,3A,4D,5C),(1E,2B,3A,4D,5D),(1E,2B,3B,4A,5A),(1E,2B,3B,4A,5B),(1E,2B,3B,4A,5C),(1E,2B,3B,4A,5D),(1E,2B,3B,4B,5A),(1E,2B,3B,4B,5B),(1E,2B,3B,4B,5C),(1E,2B,3B,4B,5D),(1E,2B,3B,4C,5A),(1E,2B,3B,4C,5B),(1E,2B,3B,4C,5C),(1E,2B,3B,4C,5D),(1E,2B,3B,4D,5A),(1E,2B,3B,4D,5B),(1E,2B,3B,4D,5C),(1E,2B,3B,4D,5D),(1E,2B,3C,4A,5A),(1E,2B,3C,4A,5B),(1E,2B,3C,4A,5C),(1E,2B,3C,4A,5D),(1E,2B,3C,4B,5A),(1E,2B,3C,4B,5B),(1E,2B,3C,4B,5C),(1E,2B,3C,4B,5D),(1E,2B,3C,4C,5A),(1E,2B,3C,4C,5B),(1E,2B,3C,4C,5C),(1E,2B,3C,4C,5D),(1E,2B,3C,4D,5A),(1E,2B,3C,4D,5B),(1E,2B,3C,4D,5C),(1E,2B,3C,4D,5D),(1E,2B,3D,4A,5A),(1E,2B,3D,4A,5B),(1E,2B,3D,4A,5C),(1E,2B,3D,4A,5D),(1E,2B,3D,4B,5A),(1E,2B,3D,4B,5B),(1E,2B,3D,4B,5C),(1E,2B,3D,4B,5D),(1E,2B,3D,4C,5A),(1E,2B,3D,4C,5B),(1E,2B,3D,4C,5C),(1E,2B,3D,4C,5D),(1E,2B,3D,4D,5A),(1E,2B,3D,4D,5B),(1E,2B,3D,4D,5C),(1E,2B,3D,4D,5D),(1E,2B,3E,4A,5A),(1E,2B,3E,4A,5B),(1E,2B,3E,4A,5C),(1E,2B,3E,4A,5D),(1E,2B,3E,4B,5A),(1E,2B,3E,4B,5B),(1E,2B,3E,4B,5C),(1E,2B,3E,4B,5D),(1E,2B,3E,4C,5A),(1E,2B,3E,4C,5B),(1E,2B,3E,4C,5C),(1E,2B,3E,4C,5D),(1E,2B,3E,4D,5A),(1E,2B,3E,4D,5B),(1E,2B,3E,4D,5C),(1E,2B,3E,4D,5D),(1E,2B,3F,4A,5A),(1E,2B,3F,4A,5B),(1E,2B,3F,4A,5C),(1E,2B,3F,4A,5D),(1E,2B,3F,4B,5A),(1E,2B,3F,4B,5B),(1E,2B,3F,4B,5C),(1E,2B,3F,4B,5D),(1E,2B,3F,4C,5A),(1E,2B,3F,4C,5B),(1E,2B,3F,4C,5C),(1E,2B,3F,4C,5D),(1E,2B,3F,4D,5A),(1E,2B,3F,4D,5B),(1E,2B,3F,4D,5C),(1E,2B,3F,4D,5D),(1E,2C,3A,4A,5A),(1E,2C,3A,4A,5B),(1E,2C,3A,4A,5C),(1E,2C,3A,4A,5D),(1E,2C,3A,4B,5A),(1E,2C,3A,4B,5B),(1E,2C,3A,4B,5C),(1E,2C,3A,4B,5D),(1E,2C,3A,4C,5A),(1E,2C,3A,4C,5B),(1E,2C,3A,4C,5C),(1E,2C,3A,4C,5D),(1E,2C,3A,4D,5A),(1E,2C,3A,4D,5B),(1E,2C,3A,4D,5C),(1E,2C,3A,4D,5D),(1E,2C,3B,4A,5A),(1E,2C,3B,4A,5B),(1E,2C,3B,4A,5C),(1E,2C,3B,4A,5D),(1E,2C,3B,4B,5A),(1E,2C,3B,4B,5B),(1E,2C,3B,4B,5C),(1E,2C,3B,4B,5D),(1E,2C,3B,4C,5A),(1E,2C,3B,4C,5B),(1E,2C,3B,4C,5C),(1E,2C,3B,4C,5D),(1E,2C,3B,4D,5A),(1E,2C,3B,4D,5B),(1E,2C,3B,4D,5C),(1E,2C,3B,4D,5D),(1E,2C,3C,4A,5A),(1E,2C,3C,4A,5B),(1E,2C,3C,4A,5C),(1E,2C,3C,4A,5D),(1E,2C,3C,4B,5A),(1E,2C,3C,4B,5B),(1E,2C,3C,4B,5C),(1E,2C,3C,4B,5D),(1E,2C,3C,4C,5A),(1E,2C,3C,4C,5B),(1E,2C,3C,4C,5C),(1E,2C,3C,4C,5D),(1E,2C,3C,4D,5A),(1E,2C,3C,4D,5B),(1E,2C,3C,4D,5C),(1E,2C,3C,4D,5D),(1E,2C,3D,4A,5A),(1E,2C,3D,4A,5B),(1E,2C,3D,4A,5C),(1E,2C,3D,4A,5D),(1E,2C,3D,4B,5A),(1E,2C,3D,4B,5B),(1E,2C,3D,4B,5C),(1E,2C,3D,4B,5D),(1E,2C,3D,4C,5A),(1E,2C,3D,4C,5B),(1E,2C,3D,4C,5C),(1E,2C,3D,4C,5D),(1E,2C,3D,4D,5A),(1E,2C,3D,4D,5B),(1E,2C,3D,4D,5C

),(1E,2C,3D,4D,5D),(1E,2C,3E,4A,5A),(1E,2C,3E,4A,5B),(1E,2C,3E,4A,5C),(1E,2C,3E,4A,5D),(1E,2C,3E,4B,5A),(1E,2C,3E,4B,5B),(1E,2C,3E,4B,5C),(1E,2C,3E,4B,5D),(1E,2C,3E,4C,5A),(1E,2C,3E,4C,5B),(1E,2C,3E,4C,5C),(1E,2C,3E,4C,5D),(1E,2C,3E,4D,5A),(1E,2C,3E,4D,5B),(1E,2C,3E,4D,5C),(1E,2C,3E,4D,5D),(1E,2C,3F,4A,5A),(1E,2C,3F,4A,5B),(1E,2C,3F,4A,5C),(1E,2C,3F,4A,5D),(1E,2C,3F,4B,5A),(1E,2C,3F,4B,5B),(1E,2C,3F,4B,5C),(1E,2C,3F,4B,5D),(1E,2C,3F,4C,5A),(1E,2C,3F,4C,5B),(1E,2C,3F,4C,5C),(1E,2C,3F,4C,5D),(1E,2C,3F,4D,5A),(1E,2C,3F,4D,5B),(1E,2C,3F,4D,5C),(1E,2C,3F,4D,5D),(1E,2D,3A,4A,5A),(1E,2D,3A,4A,5B),(1E,2D,3A,4A,5C),(1E,2D,3A,4A,5D),(1E,2D,3A,4B,5A),(1E,2D,3A,4B,5B),(1E,2D,3A,4B,5C),(1E,2D,3A,4B,5D),(1E,2D,3A,4C,5A),(1E,2D,3A,4C,5B),(1E,2D,3A,4C,5C),(1E,2D,3A,4C,5D),(1E,2D,3A,4D,5A),(1E,2D,3A,4D,5B),(1E,2D,3A,4D,5C),(1E,2D,3A,4D,5D),(1E,2D,3B,4A,5A),(1E,2D,3B,4A,5B),(1E,2D,3B,4A,5C),(1E,2D,3B,4A,5D),(1E,2D,3B,4B,5A),(1E,2D,3B,4B,5B),(1E,2D,3B,4B,5C),(1E,2D,3B,4B,5D),(1E,2D,3B,4C,5A),(1E,2D,3B,4C,5B),(1E,2D,3B,4C,5C),(1E,2D,3B,4C,5D),(1E,2D,3B,4D,5A),(1E,2D,3B,4D,5B),(1E,2D,3B,4D,5C),(1E,2D,3B,4D,5D),(1E,2D,3C,4A,5A),(1E,2D,3C,4A,5B),(1E,2D,3C,4A,5C),(1E,2D,3C,4A,5D),(1E,2D,3C,4B,5A),(1E,2D,3C,4B,5B),(1E,2D,3C,4B,5C),(1E,2D,3C,4B,5D),(1E,2D,3C,4C,5A),(1E,2D,3C,4C,5B),(1E,2D,3C,4C,5C),(1E,2D,3C,4C,5D),(1E,2D,3C,4D,5A),(1E,2D,3C,4D,5B),(1E,2D,3C,4D,5C),(1E,2D,3C,4D,5D),(1E,2D,3D,4A,5A),(1E,2D,3D,4A,5B),(1E,2D,3D,4A,5C),(1E,2D,3D,4A,5D),(1E,2D,3D,4B,5A),(1E,2D,3D,4B,5B),(1E,2D,3D,4B,5C),(1E,2D,3D,4B,5D),(1E,2D,3D,4C,5A),(1E,2D,3D,4C,5B),(1E,2D,3D,4C,5C),(1E,2D,3D,4C,5D),(1E,2D,3D,4D,5A),(1E,2D,3D,4D,5B),(1E,2D,3D,4D,5C),(1E,2D,3D,4D,5D),(1E,2D,3E,4A,5A),(1E,2D,3E,4A,5B),(1E,2D,3E,4A,5C),(1E,2D,3E,4A,5D),(1E,2D,3E,4B,5A),(1E,2D,3E,4B,5B),(1E,2D,3E,4B,5C),(1E,2D,3E,4B,5D),(1E,2D,3E,4C,5A),(1E,2D,3E,4C,5B),(1E,2D,3E,4C,5C),(1E,2D,3E,4C,5D),(1E,2D,3E,4D,5A),(1E,2D,3E,4D,5B),(1E,2D,3E,4D,5C),(1E,2D,3E,4D,5D),(1E,2D,3F,4A,5A),(1E,2D,3F,4A,5B),(1E,2D,3F,4A,5C),(1E,2D,3F,4A,5D),(1E,2D,3F,4B,5A),(1E,2D,3F,4B,5B),(1E,2D,3F,4B,5C),(1E,2D,3F,4B,5D),(1E,2D,3F,4C,5A),(1E,2D,3F,4C,5B),(1E,2D,3F,4C,5C),(1E,2D,3F,4C,5D),(1E,2D,3F,4D,5A),(1E,2D,3F,4D,5B),(1E,2D,3F,4D,5C),(1E,2D,3F,4D,5D),(1E,2E,3A,4A,5A),(1E,2E,3A,4A,5B),(1E,2E,3A,4A,5C),(1E,2E,3A,4A,5D),(1E,2E,3A,4B,5A),(1E,2E,3A,4B,5B),(1E,2E,3A,4B,5C),(1E,2E,3A,4B,5D),(1E,2E,3A,4C,5A),(1E,2E,3A,4C,5B),(1E,2E,3A,4C,5C),(1E,2E,3A,4C,5D),(1E,2E,3A,4D,5A),(1E,2E,3A,4D,5B),(1E,2E,3A,4D,5C),(1E,2E,3A,4D,5D),(1E,2E,3B,4A,5A),(1E,2E,3B,4A,5B),(1E,2E,3B,4A,5C),(1E,2E,3B,4A,5D),(1E,2E,3B,4B,5A),(1E,2E,3B,4B,5B),(1E,2E,3B,4B,5C),(1E,2E,3B,4B,5D),(1E,2E,3B,4C,5A),(1E,2E,3B,4C,5B),(1E,2E,3B,4C,5C),(1E,2E,3B,4C,5D),(1E,2E,3B,4D,5A),(1E,2E,3B,4D,5B),(1E,2E,3B,4D,5C),(1E,2E,3B,4D,5D),(1E,2E,3C,4A,5A),(1E,2E,3C,4A,5B),(1E,2E,3C,4A,5C),(1E,2E,3C,4A,5D),(1E,2E,3C,4B,5A),(1E,2E,3C,4B,5B),(1E,2E,3C,4B,5C),(1E,2E,3C,4B,5D),(1E,2E,3C,4C,5A),(1E,2E,3C,4C,

5B),(1E,2E,3C,4C,5C),(1E,2E,3C,4C,5D),(1E,2E,3C,4D,5A),(1E,2E,3C,4D,5B),(1E,2E,3C,4D,5C),(1E,2E,3C,4D,5D),(1E,2E,3D,4A,5A),(1E,2E,3D,4A,5B),(1E,2E,3D,4A,5C),(1E,2E,3D,4A,5D),(1E,2E,3D,4B,5A),(1E,2E,3D,4B,5B),(1E,2E,3D,4B,5C),(1E,2E,3D,4B,5D),(1E,2E,3D,4C,5A),(1E,2E,3D,4C,5B),(1E,2E,3D,4C,5C),(1E,2E,3D,4C,5D),(1E,2E,3D,4D,5A),(1E,2E,3D,4D,5B),(1E,2E,3D,4D,5C),(1E,2E,3D,4D,5D),(1E,2E,3E,4A,5A),(1E,2E,3E,4A,5B),(1E,2E,3E,4A,5C),(1E,2E,3E,4A,5D),(1E,2E,3E,4B,5A),(1E,2E,3E,4B,5B),(1E,2E,3E,4B,5C),(1E,2E,3E,4B,5D),(1E,2E,3E,4C,5A),(1E,2E,3E,4C,5B),(1E,2E,3E,4C,5C),(1E,2E,3E,4C,5D),(1E,2E,3E,4D,5A),(1E,2E,3E,4D,5B),(1E,2E,3E,4D,5C),(1E,2E,3E,4D,5D),(1E,2E,3F,4A,5A),(1E,2E,3F,4A,5B),(1E,2E,3F,4A,5C),(1E,2E,3F,4A,5D),(1E,2E,3F,4B,5A),(1E,2E,3F,4B,5B),(1E,2E,3F,4B,5C),(1E,2E,3F,4B,5D),(1E,2E,3F,4C,5A),(1E,2E,3F,4C,5B),(1E,2E,3F,4C,5C),(1E,2E,3F,4C,5D),(1E,2E,3F,4D,5A),(1E,2E,3F,4D,5B),(1E,2E,3F,4D,5C),(1E,2E,3F,4D,5D)

And (R^1,R^2,R^3,R^4,R^5)=(1A,2A,3A,4A,5A) is the compound which R^1 is 1A, R^2 is 2A, R^3 is 3A, R^4 is 4A and R^5 is 5A. The other combinations are the same.

Experimental example 1

The inhibitory activities against integrase of the compounds in the present invention have been determined by the assay described below.

(1) Preparation of DNA solutions.

Substrate DNA and target DNA, which sequences were indicated below, were synthesized by Amersham Pharmacia Biotech and dissolved in KTE buffer (composition: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl (pH 7.6)) at concentration of 2 pmol/μl and 5 pmol/μl, respectively. The DNA solutions were annealed with each complement by slowly cooling after heating.

(Substrate DNA)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(Target DNA)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) Calculations of the percent inhibitions (the IC_{50} values of test compounds)

Streptavidin, obtained from Vector Laboratories, was dissolved in 0.1 M carbonate buffer (composition: 90 mM Na_2CO_3, 10 mM $NaHCO_3$) at concentration of 40 μg/ml. After coating each well of microtiter plates (obtained from NUNC) with 50 μl of the above solution at 4 °C over night, each well was washed twice with PBS (composition:

13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na_2HPO_4, 0.14 mM KH_2PO_4) and blocked with 300 μl of 1% skim milk in PBS for 30 min. Additionally, each well was washed twice with PBS and added 50 μl of substrate DNA solution (2 pmol/μl). The microtiter plates were kept at room temperature for 30 min. Then, each well was washed twice with PBS and once with H_2O.

Subsequently, in the each well prepared above were added 45 μl of the reaction buffer prepared from 12 μl of the buffer (composition: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM $MnCl_2$, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin-fraction V), 1 μl of target DNA (5 pmol/μl), and 32 μl of the distilled water. Additionally, 6 μl of either a test compound in DMSO or DMSO for positive control (PC) was mixed with the above reaction buffer, then 9 μl of an integrase solution (30 pmol) was added and mixed well. In the well of negative control (NC) was added 9 μl of the integrase dilution buffer (composition: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1 % NP-40, 20 % glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea).

The microtiter plates were incubated at 30 °C for 1 hour. The reaction solution was removed and each well was washed twice with PBS. Subsequently, each well of the microtiter plates was filled with 100 μl of anti-digoxigenin antibody labeled with alkaline phosphatase (Sheep Fab fragment: obtained from Boehringer) and incubated at 30 °C for 1 hour. Then, each well was washed twice with 0.05 % Tween20 in PBS and once with PBS. Next, 150 μl of the Alkaline phosphatase reaction buffer (composition: 10 mM *p*-Nitrophenylphosphate (obtained from Vector Laboratories), 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-HCl (pH 9.5)) was added in each well. The microtiter plates were incubated at 30 °C for 2 hours and the reaction was terminated by the addition of 50 μl of 1 N NaOH solution. The optical density (OD) at 405 nm of each well was measured and the percent inhibition was determined by the following expression.

The percent inhibition (%) = 100[1-{(C abs.- NC abs.) / (PC abs.- NC abs.)}]

C abs.; the OD of the well of the

NC abs.: the OD of the negative control (NC)

PC abs.: the OD of the positive control (PC)

When the percent inhibition (%) is X % at the concentration of x μg/ml and the percent inhibition (%) is Y % at the concentration of y μg/ml, one of which is more than 50% and the other is less than 50 %, IC_{50} can be determined by the following expression.

$$IC_{50}(\mu g/ml) = x-\{(X-50)(x-y)/(X-Y)\}$$

The IC_{50} values, the concentration of the compounds at percent inhibition 50 %, are shown in the following Table 1. Compound No. in the Table 1 is the same as compound No. of the above example.

Table 1

compound No.	IC_{50} (μg/ml)
I-1	0.540
I-6	0.444
I-20	0.760
I-27	0.190
I-35	0.240
I-37	0.550
I-63	0.420
I-65	0.11
I-67	0.22

The compounds of the present invention except the above compounds had the same or more integrase inhibitory activities.

And the compounds of the present invention have high stability against metabolism and they are superior inhibitory agents against integrase.

Formulation Example

It is to be noted that the following Formulation Examples 1 to 8 are mere illustration, but not intended to limit the scope of the invention. The term "active ingredient" means the compounds of the present invention, the tautomers, the prodrugs thereof, their pharmaceutical acceptable salts, or their solvate.

Formulation Example 1

Hard gelatin capsules are prepared using of the following ingredients:

	Dose (mg/capsule)
Active ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium stearate	10
Total	460 mg

Formulation Example 2

A tablet is prepared using of the following ingredients:

	Dose (mg/tablet)
Active ingredient	250
Cellulose, microcrystals	400
Silicon dioxide, fumed	10

Stearic acid	5
Total	665 mg

The components are blended and compressed to form tablets each weighing 665 mg.

Formulation Example 3

An aerosol solution is prepared containing the following components:

	Weight
Active ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (chlorodifluoromethane)	74.00
Total	100.00

The active ingredient is mixed with ethanol and the admixture added to a portion of the propellant 22, cooled to -30 °C and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the reminder of the propellant. The valve units are then fitted to the container.

Formulation Example 4

Tablets, each containing 60 mg of active ingredient, are made as follows.

Active ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystals cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	1 mg
Total	150 mg

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and the mixed thoroughly. The aqueous solution containing polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powder, and the admixture then is passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

Formulation Example 5

Capsules, each containing 80 mg of active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	80 mg
Starch	59 mg

Microcrystals cellulose	59 mg
Magnesium stearate	2 mg
Total	200 mg

The active ingredient, cellulose, starch, and magnesium stearate are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules in 200 mg quantities.

Formulation Example 6

Suppositories, each containing 225 mg of active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	225 mg
Saturated fatty acid glycerides	2000 mg
Total	2225 mg

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum heat necessary. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2g capacity and allowed to cool.

Formulation Example 7

Suspensions, each containing 50 mg of active ingredient, are made as follows:

Active ingredient	50 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 ml
Benzoic acid solution	0.10 ml
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to total	5 ml

The active ingredient is passed through a No. 45 U.S. sieve, and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor and color are diluted with a portion of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

Formulation Example 8

An intravenous formulation may be prepared as follows:

Active ingredient	100 mg
Isotonic saline	1000 ml

The solution of the above ingredients is generally administered intravenously to a subject at a rate of 1 ml per minute.

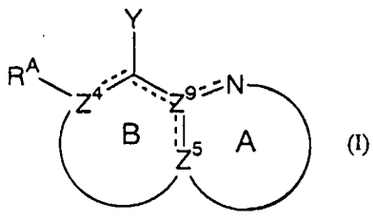
Industrial Applicability

The compounds of the present invention have inhibitory activities against i

ntegrase and efficient for treatment of AIDS as an antiviral agent and an anti-HI V agent.

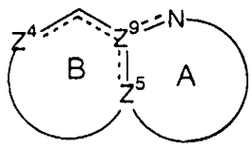
CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



(I)

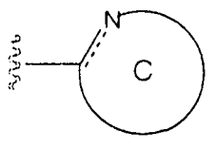
(wherein



is a condensed nitrogen-containing heterocycle (A ring is nitrogen-containing heterocycle; B ring is carbon ring or heterocycle; Z^4, Z^5 and Z^9 each is independently carbon atom or nitrogen atom);

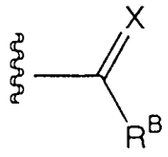
Y is hydroxy, mercapto or amino;

R^A is a group of the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl)

or a group of the formula:

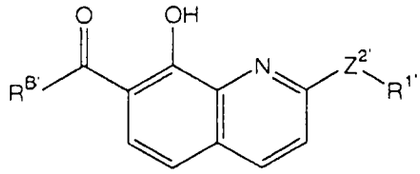


(wherein X is oxygen atom, sulfur atom or NH; R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A);

and at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1 and Z^3 each is independently a bond, optionally substituted alkylene or optionally substituted alkenylene; Z^2 is a bond, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, -CH(OH)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO_2NR^2-$, $-NR^2SO_2-$, -O-, $-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- or -CO-; R^2 is hydrogen,

optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl or optionally substituted heterocycle.);

and A ring, B ring or R^A is optionally substituted with one to six group(s) selected from the substitution group A at any position except for the position at which the group shown by the above-mentioned formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as above.) is substituted, each broken line shows the presence or absence of a bond, except that each neighboring broken line simultaneously shows the presence of a bond, provided a compound of the formula:



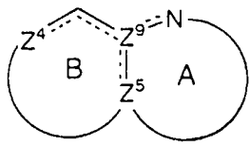
(wherein $R^{B'}$ is hydroxy or alkoxy, $Z^{2'}$ is alkylene or alkenylene, $R^{1'}$ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl), benzyl5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are excluded.

The substitution group A is halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, thioxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, nitroso, azide, amidino, guanidino, cyano, isocyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, sulfoamino, formyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, hydrazino, morpholino, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl and optionally substituted heteroaralkylsulfonyl), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein a nitrogen atom neighboring Z^9 on A ring

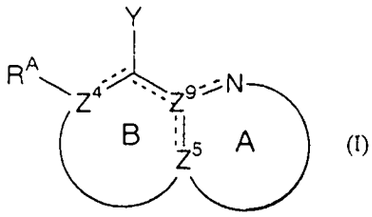
binds to a neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

3. A compound according to claim 1 wherein



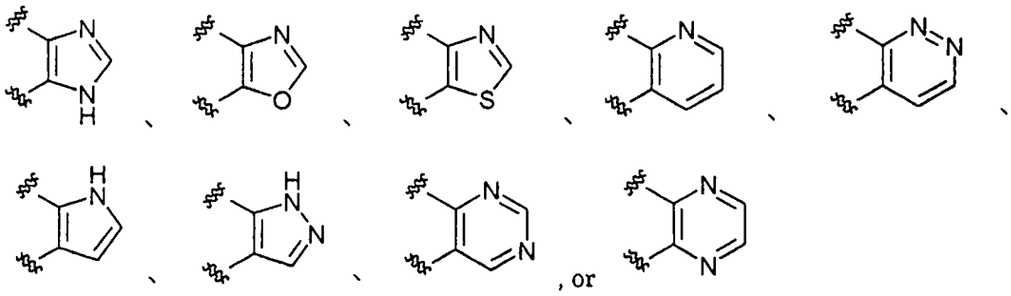
(wherein A ring, B ring, Z^4, Z^5 and Z^9 are the same meanings as claim 1) is a condensed nitrogen-containing heterocycle, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

4. A compound according to claim 1 (wherein at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein A ring of

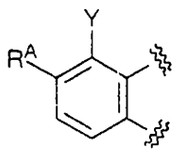
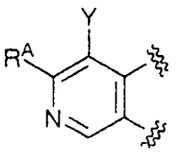
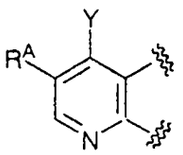
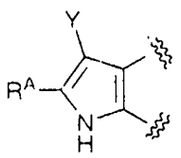
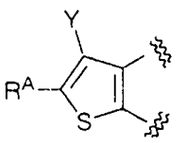
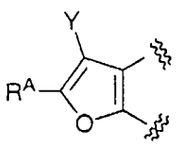
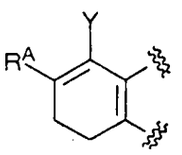
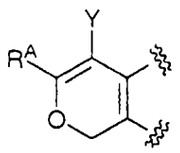
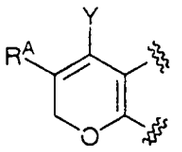
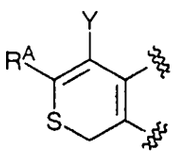
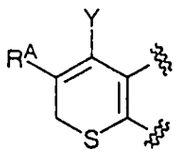
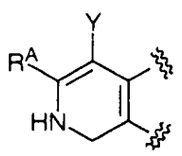
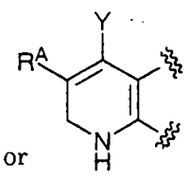


(I)

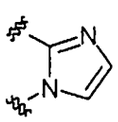
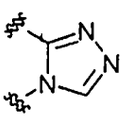
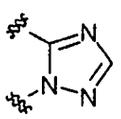
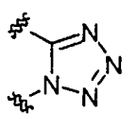
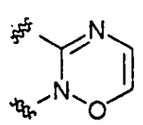
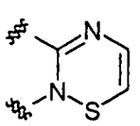
(wherein Z^4, Z^5, Z^9, Y and R^A are the same meanings as claim 1) is the formula:



and B ring is the formula:

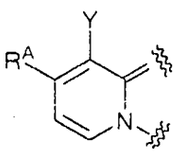
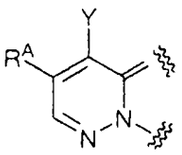
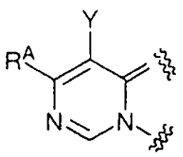
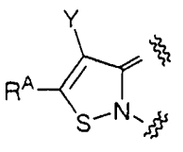
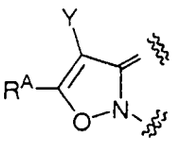
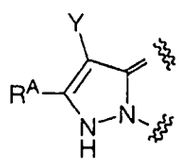
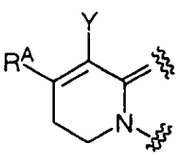
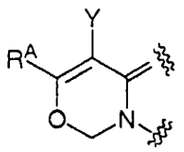
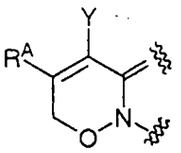
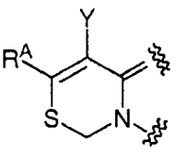
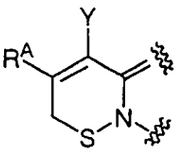
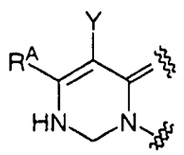
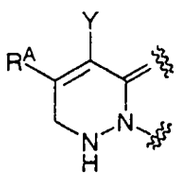













, or

(wherein Y and R^A are the same meanings as claim 1) or A ring is the formula:






, or 

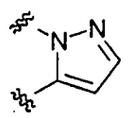
and B ring is the formula:

5

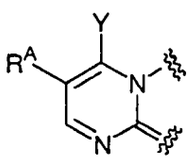













,or

(wherein Y and R^A are the same meanings as claim 1) or

A ring is the formula:

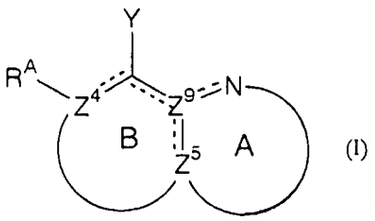


and B ring is the formula:



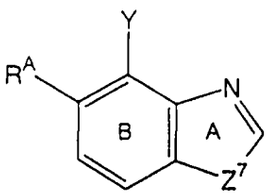
(wherein Y and R^A are the same meanings as the claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

5. A compound according to claim 4 (wherein at least one of A ring, B ring and R^A is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein



(I)

(wherein Z^4, Z^5, Z^9, Y and R^A are the same meanings as claim 1) is the formula:



(wherein Y and R^A are the same meanings as claim 1); Z^7 is an oxygen atom, a sulfur atom,-CH=CH- or NH), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

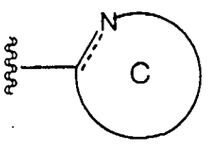
6. A compound according to any one of claim 1 to 5 wherein a group selected from the substitution group A is halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, optionally substituted alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, azide, cyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, sulfoamino, formyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl or optionally substituted heteroaralkylsulfonyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

7. A compound according to claim 6 wherein a group selected from the substitution group A is halogen, optionally substituted alkyl, alkoxy, hydroxy, optionally substituted alkenyl, optionally substituted amino, cyano, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted

heterocycle, optionally substituted aralkyl or optionally substituted aryloxyalkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

8. A compound according to any one of claim 1 to 7 wherein the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ is the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (wherein Z^1 is a bond or alkylene; Z^3 is a bond; Z^2 is optionally substituted alkylene, alkenylene, -S- or -O-; R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted cycloalkyl), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

9. A compound according to any one of claim 1 to 8 wherein R^A is the formula:

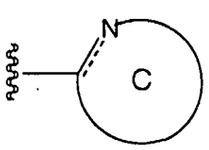


(wherein C ring is the same meaning as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

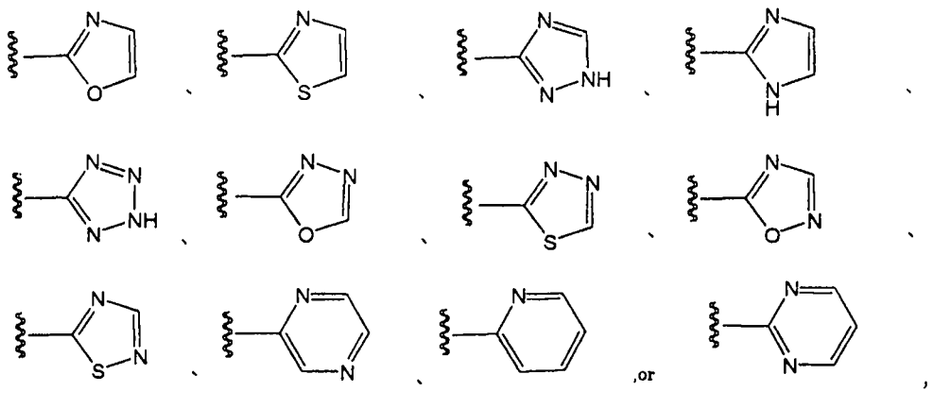
10. A compound according to claim 9 wherein an atom neighboring the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom which binds to the neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

11. A compound according to claim 10 wherein an atom neighboring the atom at the bonding position on C ring is nitrogen atom which binds to the neighboring atom with a double bond and to another neighboring atom with a single bond, and another atom neighboring the atom at the bonding position is a heteroatom, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

12. A compound according to claim 9 (wherein at least one of A ring, B ring and C ring is substituted with a group of the formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein the formula:



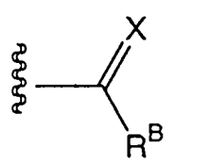
(wherein C ring is the same meaning as claim 1) is the formula:



a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

13. A compound according to any one of claim 9 to 12 wherein C ring is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

14. A compound according to any one of claim 1 to 8 (wherein at least one of A ring, B ring and R^B is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein R^A is the formula:



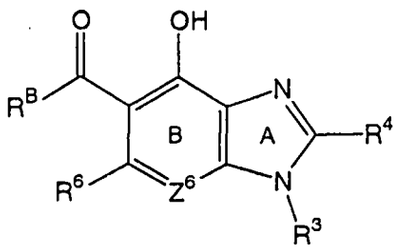
(wherein X and R^B are the same meanings as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

15. A compound according to claim 14 (wherein at least one of A ring, B ring or R^B is substituted with a group of the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), and the other parts are optionally substituted with groups selected from the substitution group A), wherein X is oxygen atom, R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

16. A compound according to claim 14 or 15 wherein R^B is substituted with a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

17. A compound according to any one of claim 1 to 16 wherein A ring or B ring is substituted with a group of the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

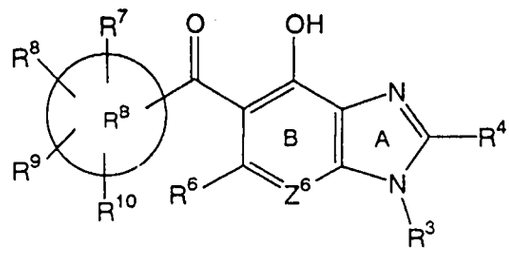
18. A compound according to claim 1 which is the formula:



(wherein R^B is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^6 is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

19. A compound according to claim 18 wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, heterocycle, heteroaryl or aryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^6 is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is a bond, alkylene or alkenylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are aralkyl optionally substituted with halogen, hydrogen, halogen or alky, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

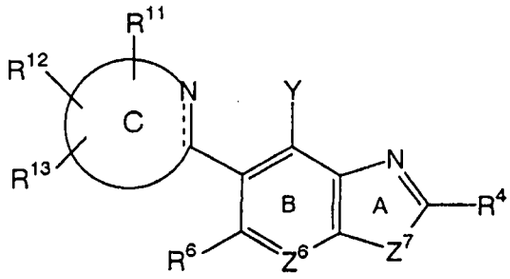
20. A compound according to claim 1 which is the formula:



(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^6 is =C(-R^5)- or =N-, at least one of R^3 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

21. A compound according to claim 20 wherein R^B is heteroaryl, Z^6 is =C(-R^5)-, at least one of R^3 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

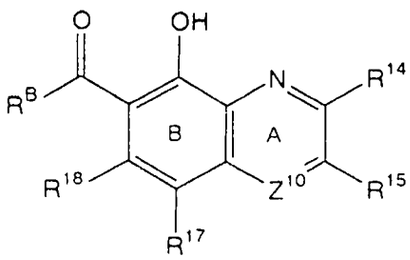
22. A compound according to claim 1 which is the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Y is hydroxy or mercapto, Z^6 is =C(-R^5)-, or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

23. A compound according to claim 22 wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, imidazol-2-yl or pyrimidin-2-yl, Z^6 is =C(-R^5)-, or =N-, Z^7 is -N(-R^3)-, -S- or -O-, at least one of R^3 to R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 is a bond or alkylene, Z^2 is a bond, alkylene optionally substituted with aryl, alkenylene, -O- or -NH-, Z^3 is a bond, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide), optionally substituted heteroaryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide) or optionally substituted cycloalkyl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are halogen, alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, hydroxy, optionally substituted carbamoyl (the substituent is alkyl), alkenyloxy and/or phthalimide), aralkyl optionally substituted with halogen, aryl optionally substituted with halogen, carbamoyl optionally substituted with alkyl, amino optionally substituted with acyl or alkylthio, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

24. A compound according to claim 1 which is the formula:



(wherein R^8 is hydrogen or a group selected from the substitution group A, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, at least one of R^{14} to R^{18} is the formula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from

the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

25. A compound according to claim 24 wherein R^{15} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1, Z^2, Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

26. A compound according to claim 24 wherein R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

27. A compound according to claim 24 wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted amino, alkyl, cycloalkyl or aryl, at least one of R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl and/or carboxy), aryl, aralkyl optionally substituted with halogen, optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

28. A compound according to claim 24 wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally substituted amino (the substituents are alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, one of R^{15} and R^{16} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the other is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

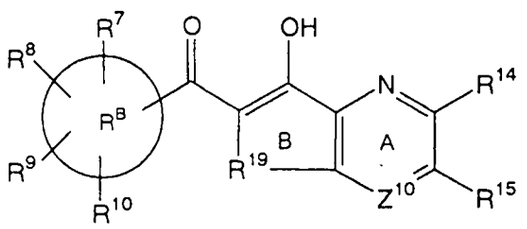
29. A compound according to claim 24 wherein R^B is hydroxy, alkoxy, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxy and/or optionally substituted amino), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, cycloalkyl or optionally

substituted amino (the substituents are alkyl and/or alkoxy), R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, halogen, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy or optionally substituted amino, R^{15} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), R^{16}, R^{17} and R^{18} each is independently hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted amino and/or optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl and/or alkylene)), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl (the substituents are alkyl, alkylene, alkoxyalkyl, aralkyl, aryl and/or heteroaryl), alkoxycarbonyl, carboxy, alkoxy, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted amino, cyano or formyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

30. A compound according to claim 24 wherein R^B is hydroxy or alkoxy, R^{14} is hydrogen, alkyl, halogen, one of R^{15} and R^{16} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the other is hydrogen, alkyl or halogen, R^{17} is hydrogen, halogen, optionally substituted alkyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted alkenyl (the substituents are alkoxycarbonyl, carboxy and/or optionally substituted carbamoyl), optionally substituted carbamoyl, cyano or formyl, R^{18} is hydrogen, alkyl or halogen, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

31. A compound according to claim 24 wherein R^{17} is optionally substituted carbamoyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

32. A compound according to claim 1 which is the formula :

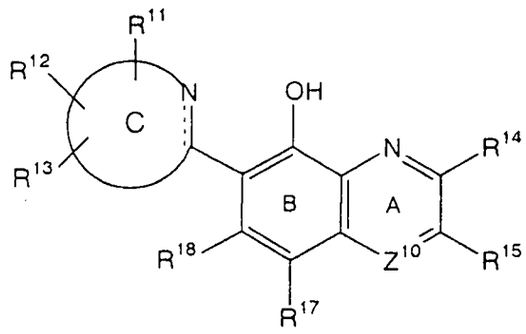


(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, R^{19} is -O-, -C(-R^{17})=C(-R^{18})- or -CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

33. A compound according to claim 32 wherein R^B is heteroaryl, at least one of R^7 to R^{10} and R^{14} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene or

-S-, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

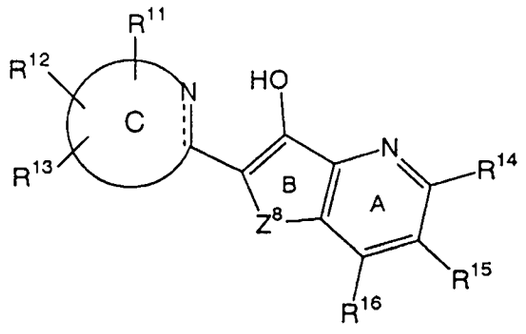
34. A compound according to claim 1 which is the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^{10} is -C(-R^{16})= or –N=, at least one of R^{11} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

35. A compound according to claim 34 wherein C ring is pyrimidin-2-yl, pyridin-2-yl, 1,3,4-oxadiazole-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, thiazol-2-yl or imidazol-2-yl, at least one of R^{11} to R^{18} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

36. A compound according to claim 1 which is the formula:

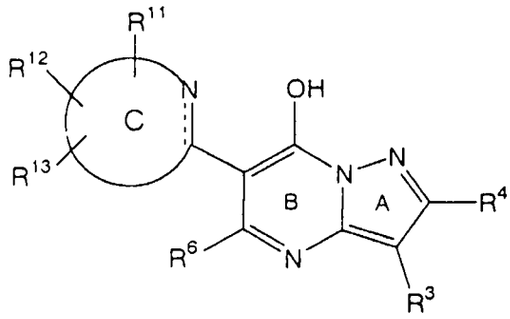


(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl, Z^8 is -O-, -N(-R^{17})- or -S-; at least one of R^{11} to R^{17} is the formula formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

37. A compound according to claim 36 wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl or 1,3,4-

thiadiazol-2-yl, Z^8 is -O-, at least one of R^{11} to R^{17} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

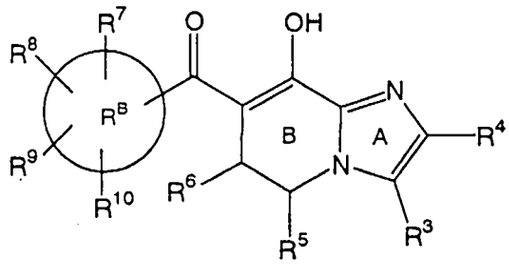
38. A compound according to claim 1 which is the formula :



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl and at least one of R^3, R^4, R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

39. A compound according to claim 38 wherein C ring is 1,3,4-oxadiazol-2-yl, at least one of R^3,R^4,R^6 and R^{11} to R^{13} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (wherein Z^1 and Z^3 are bonds, Z^2 is alkylene, R^1 is optionally substituted aryl (the substituents are alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl and/or azide)), the others are hydrogen, halogen or alkyl, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

40. A compound according to claim 1 which is the formula :



(wherein R^B is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycle, at least one of R^8 to R^{10} is the formula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(wherein Z^1,Z^2,Z^3 and R^1 are the same meanings as claim 1), the others are hydrogen or groups selected from the substitution group A), a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

41. A pharmaceutical composition containing the compound according to any one of claim 1 to 40, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof as the active ingredient.

42. A pharmaceutical composition according to claim 41 which is an enzyme inhibitor.

43. A pharmaceutical composition according to claim 42 which is a nucleic acid related enzyme inhibitor.

44. A pharmaceutical composition according to claim 43 which is an HIV integrase inhibitor.

45. A pharmaceutical composition according to claim 41 which is an aniti-HIV agent.

46. A pharmaceutical composition according to claim 41 which is a critical prevention agent or a therapeutic agent for AIDS or AIDS related complication.

47. A mixture of anti-HIV agents which comprises a pharmaceutical composition according to claim 44 in combination with a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

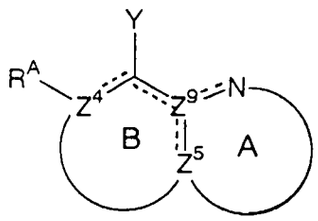
48. A pharmaceutical composition according to the claim 44 which has an activity enhancing the anti-HIV activity of a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

49. A method for the critical prevention or treatment of AIDS or AIDS related complication, which comprises administering a pharmaceutical composition according to the claim 41.

50. Use of the compound according to any one of claim 1 to 40 for the manufacture of a pharmaceutical composition for the critical prevention or treatment of AIDS or AIDS related complication.

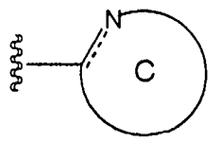
ABSTRACT

A compound of the formula (I):



(I)

wherein Z^4, Z^5 and Z^9 each is independently carbon atom or nitrogen atom; Y is hydroxy, mercapto or amino; R^A is a group of the formula:



(wherein C ring is nitrogen-containing heteroaryl) has an inhibitory activity against integrase.

DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno los cuales poseen actividad inhibidora contra la integrasa del VIH

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividades antivirales, en particular compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno los cuales poseen actividad inhibitoria contra la integrasa del VIH y una composición farmacéutica que contiene los mismos, especialmente un agente anti-VIH.

Antecedentes de la técnica

Entre los virus, se sabe que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), una clase de retrovirus, causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El agente terapéutico para el SIDA es principalmente seleccionado del grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa (p. e. AZT, 3TC) e inhibidores de proteasa (p. e. Indinavir), pero han demostrado estar acompañados por efectos colaterales tales como nefropatía y la aparición de virus resistentes. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

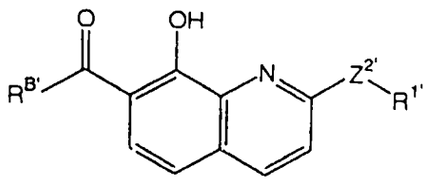
Por otro parte, se reporta una combinación de terapia para que sea eficiente en el tratamiento para el SIDA debido a la frecuente aparición del mutante resistente por Balzarini, J. y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p 13152-13157. Clínicamente se usan los inhibidores de transcriptasa reversa y los inhibidores de proteasa como un agente anti-VIH, sin embargo, los agentes que tienen el mismo mecanismo de acción con frecuencia exhiben

resistencia-cruzada o únicamente una actividad adicional. Por consiguiente, se desean agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

Recientemente han sido reportados algunos inhibidores de integrasa, por ejemplo, el grupo ácido 1,3-dioxobutenoico o el grupo 1,3-propandiona descritos en WO99/50245, WO99/62520, WO99/62897, WO99/62513, WO00/39086 y WO01/00578.

Adicionalmente se describen derivados de bencimidazol, agentes anti-plaqueta en Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994). Ellos tienen estructuras similares a aquellos compuestos de la presente invención.

WO98/45269 y J.Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540 describen los siguientes compuestos con actividad inhibitoria contra la integrasa del VIH.



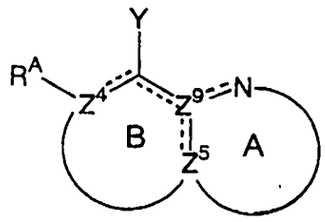
En donde $R^{B'}$ es hidroxi o alcoxilo, $Z^{2'}$ es alquileno o alquenileno, $R^{1'}$ es arilo opcionalmente sustituido o hetereoarilo opcionalmente sustituido.

Además en la US 3113135, se describen 5-bencil-7-acetil-8-hidroxiquinolina y 5-fenil-7-acetil-8-hidroxiquinolina.

Bajo la anterior circunstancia, se ha deseado el desarrollo de un nuevo inhibidor de integrasa.

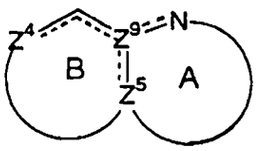
Divulgación de la Invención

Los presentes inventores han estudiado de manera intensa para encontrar que un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno, específicamente, un compuesto de la formula (I):



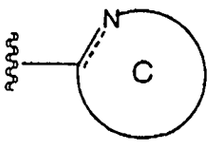
(I)

en donde

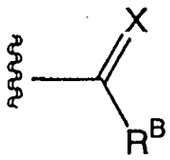


es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno (el anillo A es heterociclo que contiene nitrógeno; el anilio B es anillo de carbono o heterociclo; Z^4, Z^5 y Z^9 cada uno independientemente es átomo de carbono o átomo de nitrógeno);

Y es hidroxi, mercapto o amino; R^A es un grupo de la fórmula:



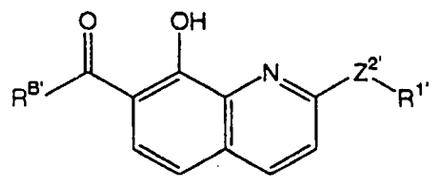
(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno) o un grupo de la fórmula



(en donde X es átomo de oxígeno, átomo de azufre o NH; R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución);

y al menos uno del anillo A, anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 cada uno es independientemente un enlace, alquileno opcionalmente sustituido o alquenileno opcionalmente sustituido; Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido. -CH(OH)-. -S-. -SO-. $-SO_2-$. $-SO_2NR^2-$.$-NR^2SO_2-$. -O-.

$-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, ó –CO-; R^2 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.); y el anillo A, el anillo B o R^A es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en cualquier posición excepto para la posición, en la cual el grupo mostrado es sustituido por la fórmula anteriormente mencionada: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior.), cada línea interrumpida muestra la presencia o ausencia de un enlace, excepto que cada línea interrumpida cercana muestre de manera simultanea la presencia de un enlace, proporcionando un compuesto de la fórmula:



(en donde $R^{B'}$ es hidroxi o alcoxilo, $Z^{2'}$ es alquileno o alquenileno, $R^{1'}$ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.), son excluidos 5-bencil-7-acetil-8-hidroxiquinolina y 5-fenil-7-acetil-8-hidroxiquinolina.), en adelante, se refiere como "un compuesto de la presente invención"), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo que tiene actividad inhibitoria contra la integrasa.

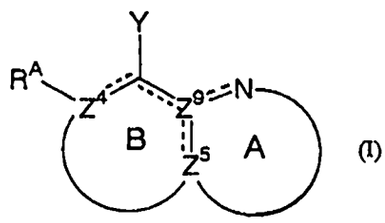
Además, los presentes inventores han descubierto que un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como un agente antiviral, un agente anti-retroviral, un agente anti-VIH, un agente HTLV-1 (virus de leucemia de célula T humana tipo 1), un

agente anti-FIV (virus de inmunodeficiencia felina) o un agente SIV (virus de inmunodeficiencia símico) especialmente un agente anti-VIH, un inhibidor de integrasa, para realizar la presente invención.

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, una composición farmacéutica que los incluye como ingredientes activos, un agente antiviral, un agente anti-VIH, un inhibidor de integrasa y una mezcla de agentes de anti-VIH. Existe de manera especial utilidad no únicamente como un agente anti-VIH sino también como un agente anti-SIDA para enfermedades que incluyen SIDA y síntoma clínico relacionado con el SIDA, por ejemplo la complicación relacionada con el SIDA (ARC), la linfadenopatía generalizada persistente (PGL), sarcoma de Kaposi, neumonia por pneumocystis carinii, púrpura topénica trombosis súbita, síntoma neurológico relacionado con el SIDA, por ejemplo complicaciones demenciales del SIDA, encefalopatía asociada con el SIDA, esclerosis múltiple o paraparesia espástica tropical, y anticuerpo positivo del anti-VIH y síntoma positivo del VIH en pacientes asintomáticos.

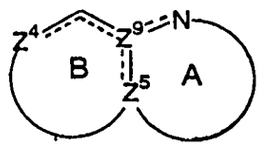
La presente invención es,

(1) un compuesto de la fórmula (I)



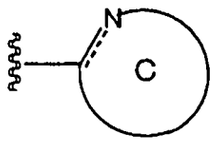
(I)

(en donde

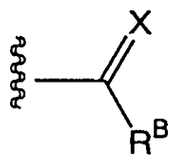


es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno (el anillo A es heterociclo que contiene nitrógeno; el anillo B es anillo de carbono o heterociclo; Z^4, Z^5 y Z^9 cada uno es independientemente átomo de carbono o átomo de nitrógeno);

Y es hidroxi, mercapto o amino; R^A es un grupo de la fórmula:



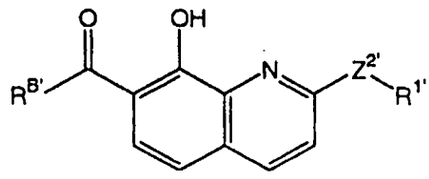
(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno) o un grupo de la fórmula



(en donde X es átomo de oxígeno, átomo de azufre o NH; R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución);

y al menos uno del anillo A, anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 cada uno es independientemente un enlace, alquileno opcionalmente sustituido o alquenileno opcionalmente sustituido; Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, -CH(OH)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO_2NR^2-$, $-NR^2SO_2-$, -O-, $-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, ó –CO-; R^2 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.); y el anillo A, el anillo B o R^A es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en cualquier posición excepto para la posición, en la cual el grupo mostrado es sustituido por la fórmula anteriormente mencionada: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior.), cada línea interrumpida muestra la presencia o ausencia de un enlace, excepto que cada línea interrumpida cercana muestre de manera simultanea la presencia de un enlace, proporcionando un compuesto de la fórmula:



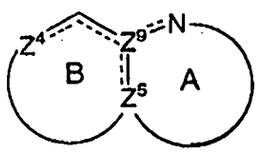
(en donde $R^{B'}$ es hidroxi o alcoxilo, $Z^{2'}$ es alquileno o alquenileno, $R^{1'}$ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), son excluidos 5-bencil-7-acetil-8-hidroxiquinolina y 5-fenil-7-acetil-8-hidroxiquinolina.

El grupo A de sustitución es halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxialquilo, nitro, hidroxi, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, alquiltioalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, oxo, tioxo, alquilendioxilo, alquileno, alquenileno, nitroso, azida, amidino, guanidino, ciano, isociano, mercapto, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, sulfoamino, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, hidrazino, morfolino, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, hetroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroalriltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

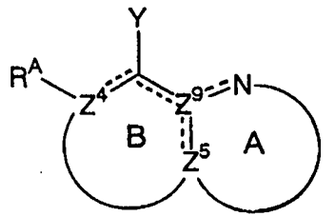
(2) un compuesto de acuerdo a la anterior (1) en donde un átomo de nitrógeno cercano Z^9 sobre el anillo A se une a un átomo cercano con un doble enlace y a otro átomo cercano con un enlace sencillo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(3) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) en donde



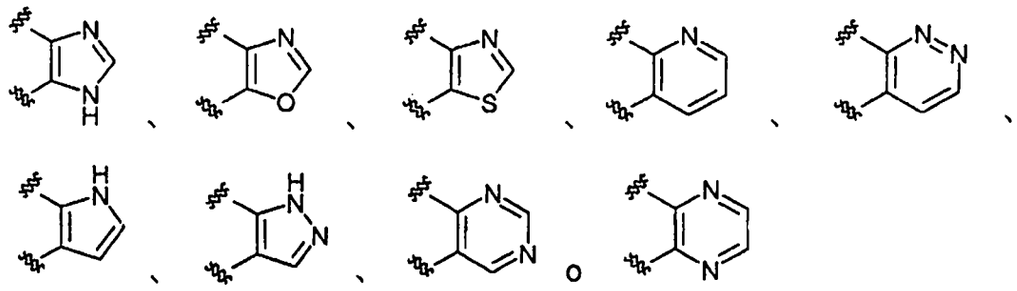
(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(4) un compuesto con el anterior (1) (en donde al menos uno del anillo A, anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución). en donde el anillo A de

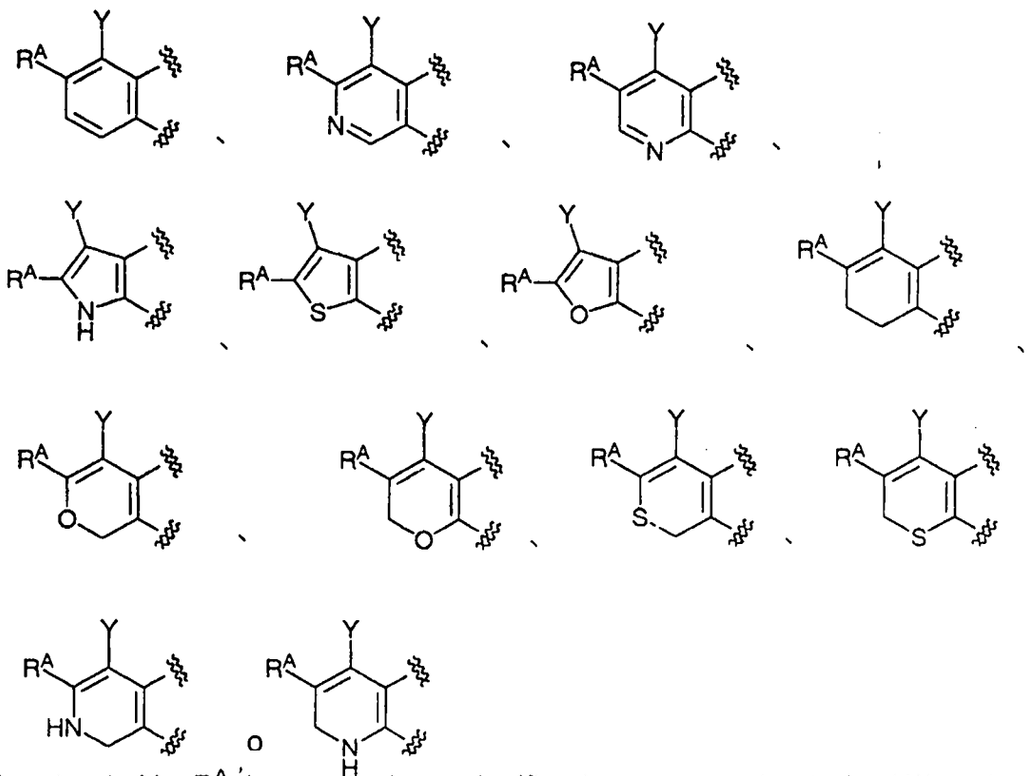


(I)

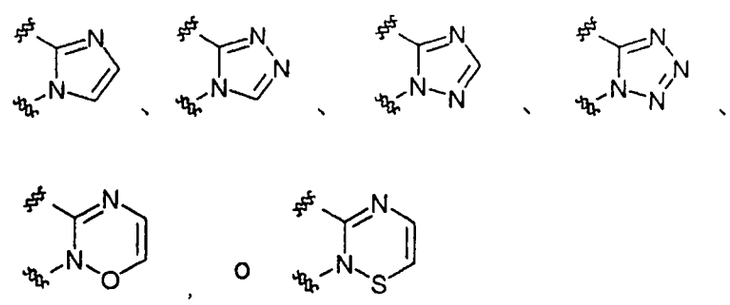
(en donde Z^4, Z^5, Z^9, Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es la fórmula



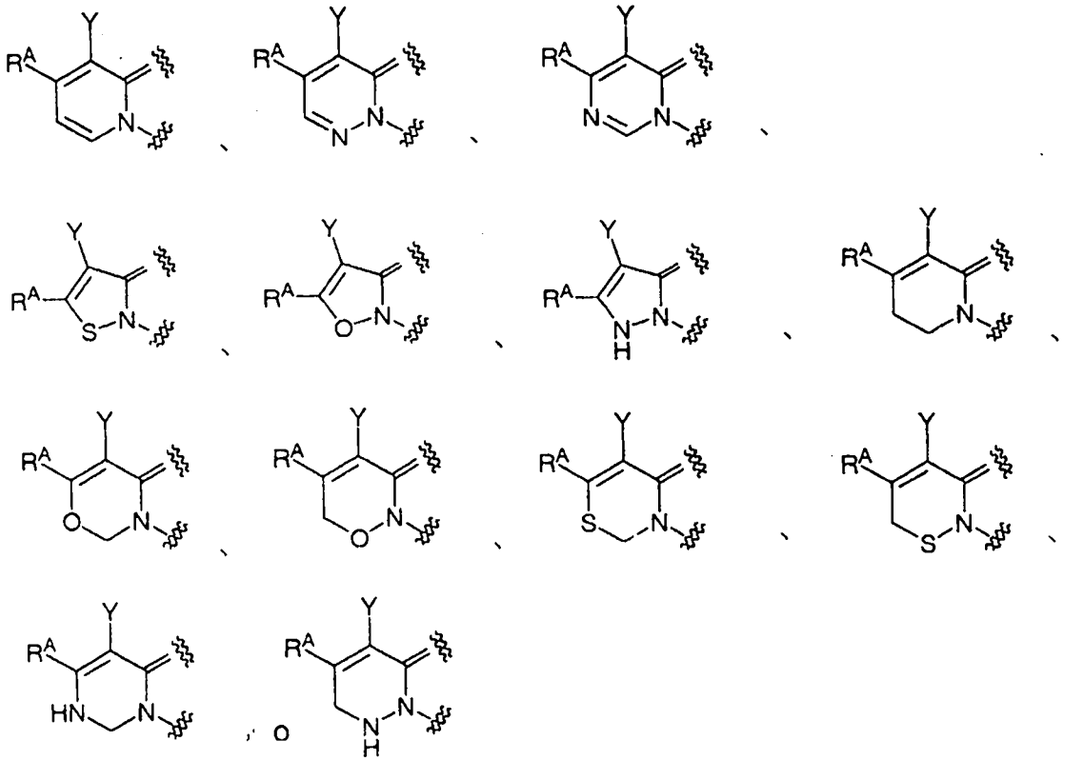
y el anillo B es la fórmula:



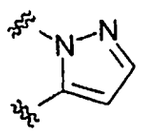
(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)) o el anillo A es de la fórmula:



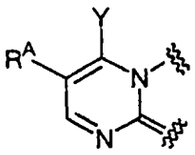
y el anillo B es de la fórmula



(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)) o el anillo A es de la fórmula:



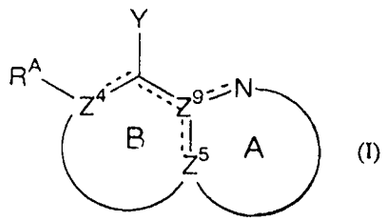
y el anillo B es de la fórmula:



(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como el anterior 1), un profármaco una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

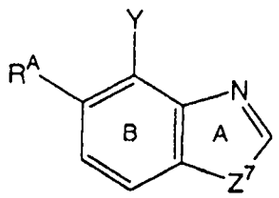
(5) un compuesto de acuerdo con el anterior (4) (en donde al menos uno del anillo A, anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en

donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior (1)), las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde



(I)

(en donde Z^4, Z^5, Z^9, Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es de la fórmula:



(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)); Z^7 es un átomo de oxigeno, un átomo de azufre, -CH=CH- ó NH), o un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(6) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (5) en donde un grupo seleccionado del grupo A de sustitución es halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxialquilo, nitro, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, alquiltioalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, oxo, alquilendioxilo, alquileno, alquenileno, azida, ciano, mercapto, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, sulfoamino, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

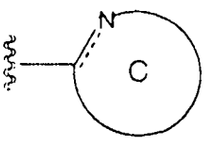
sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroalriltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(7) un compuesto de acuerdo con el anterior (6) en donde un grupo seleccionado del grupo A de sustitución es halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o ariloxialquilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(8) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (7) en donde la formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ es la fórmula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 es un enlace o alquileno; Z^3 es un enlace, Z^2 es un alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno, -S- ó –O-; R^1 es arilo opcionalmente sustituido,

heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(9) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (8) en donde R^A es la fórmula:



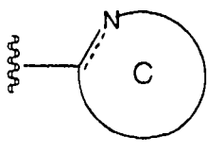
(en donde el anillo C tiene el mismo significado como en el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(10) un compuesto de acuerdo con el anterior (9) en donde un átomo cercano al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y a otro átomo cercano con un enlace sencillo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

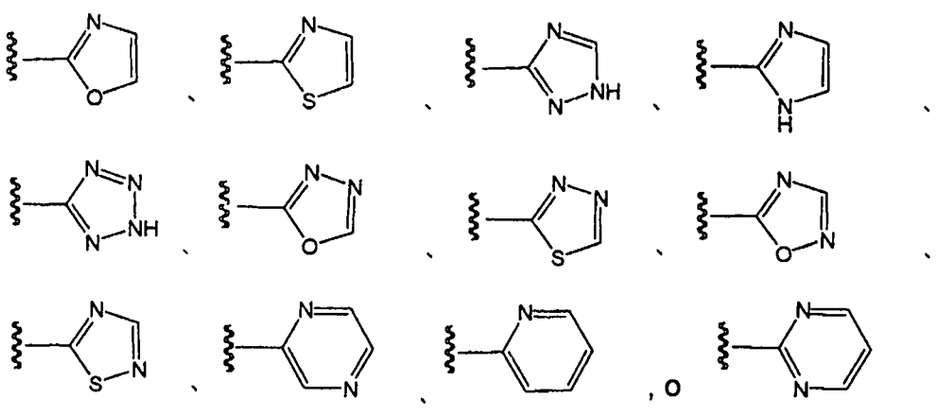
(11) un compuesto de acuerdo con el anterior (10) en donde un átomo cercano al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y a otro átomo cercano con un enlace sencillo, y otro átomo cercano al átomo en la posición que enlaza que es un heteroátomo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(12) un compuesto de acuerdo con el anterior (9) (en donde al menos uno del anillo A, anillo B y anillo C es sustituido con un grupo de la formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior

(1)), las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde la fórmula:



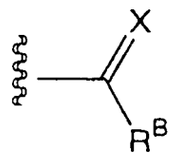
(en donde el anillo C tiene el mismo significado que el anterior (1)) es de la fórmula:



, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(13) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (9) a (12) en donde el anillo C es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(14) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (8) (en donde al menos uno del anillo A, anillo B y R^B es sustituido con un grupo de la formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde R^A es la fórmula:



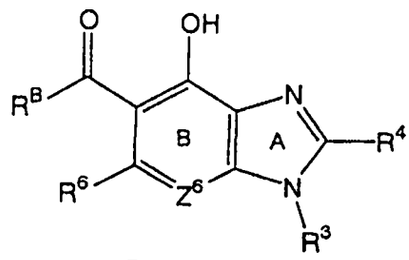
(en donde X y R^B tienen el mismo significado como en el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(15) un compuesto de acuerdo con el anterior (14) (en donde al menos uno del anillo A, anillo B o R^B es sustituido con un grupo de la formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde X es átomo de oxigeno, R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(16) un compuesto de acuerdo con el anterior (14) o (15) en donde R^B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(17) un compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (16) en donde el anillo A o el anillo B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

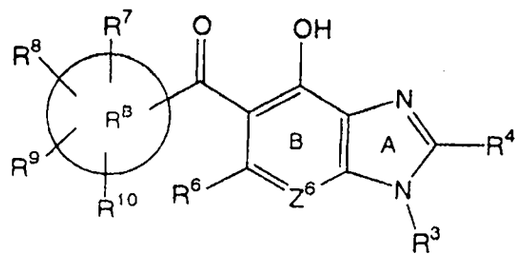
(18) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^6 es =C(-R^5)-ó =N-, al menos uno de R^3 a R^6 es de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el en anterior (1)),los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(19) un compuesto de acuerdo con el anterior (18) en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroarilo o arilo, Z^6 es =C(-R^5)-, al menos uno de R^3 a R^6 es de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es un enlace, alquileno o alquenileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son aralquilo opcionalmente sustituidos con halógeno, hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(20) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:

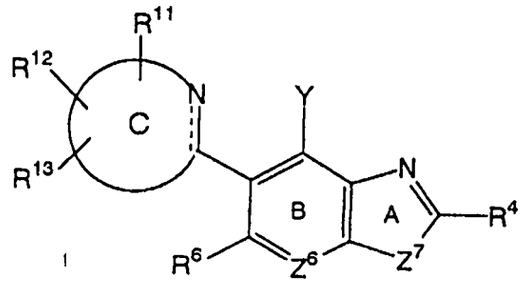


(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^6 es =C(-R^5)-ó =N-, al menos uno de R^3 a R^6 es de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los

otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(21) un compuesto de acuerdo con el anterior (20) en donde R^B es heteroarilo, Z^6 es =C(-R^5)-, al menos uno de R^3 a R^{10} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(22) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:

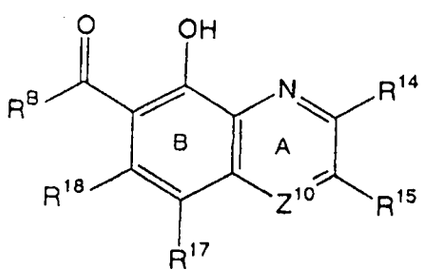


(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Y es hidroxi o mercapto, Z^6 es =C(-R^5)-, o =N-, Z^7 es –N(-R^3)-, -S- ó –O-, al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(23) un compuesto de acuerdo con el anterior (22) en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, oxazol-2-il, tiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-triazol-3-il, imidazol-2-il o pirimidin-2-il, Z^6 es =C(-R^5)-, o =N-, Z^7 es –N(-R^3)-, -S- ó –O-, al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 es

un enlace o alquileno, Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido con arilo, alquenileno, -O- ó –NH-, Z^3 es un enlace, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida), heteroarilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida) o cicloalquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, hidroxi, carbamoilo opcionalmente sustituido (el sustituyente es alquilo) alqueniloxilo y/o ftalimida), aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, amino opcionalmente sustituido con acilo o alquiltio, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(24) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^{10} es $-C(-R^{16})=$ ó $-N=$, al menos uno de R^{14} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(25) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^{15} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado

como en el anterior (1)), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

(26) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

(27) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, alquilo, cicloalquilo o arilo, al menos uno de R^{14} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces y Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo y/o carboxilo), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo y/o carboxilo), arilo, aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(28) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, alquilo opcionalmente sustituido(los sustituyentes son alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, uno de a R^{15} y R^{16} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), el otro es hidrógeno, alquilo o

halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo, R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

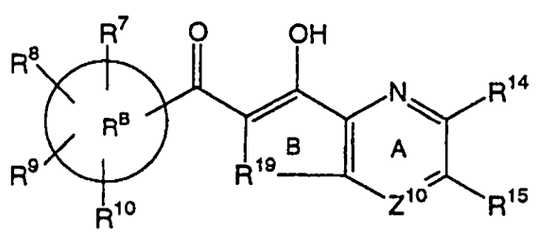
(29) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, R^{15} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), R^{16}, R^{17} y R^{18} cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo

opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(30) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^B es hidroxi o alcoxilo, R^{14} es hidrógeno, alquilo, halógeno, uno de R^{15} y R^{16} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), el otro es hidrógeno, alquilo o halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo, R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(31) un compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^{17} es carbamoilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(32) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:

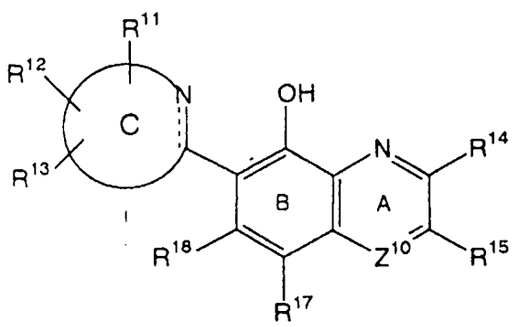


(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^{10} es $-C(-R^{16})=$ ó $-N=$, R^{19} es $-O-$, $-C(-R^{17})=C(-R^{18})-$ ó $-CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-$, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2,

Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

(33) un compuesto de acuerdo con el anterior (32) en donde R^B es heteroarilo, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno o –S-, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halogeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halogeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

(34) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:

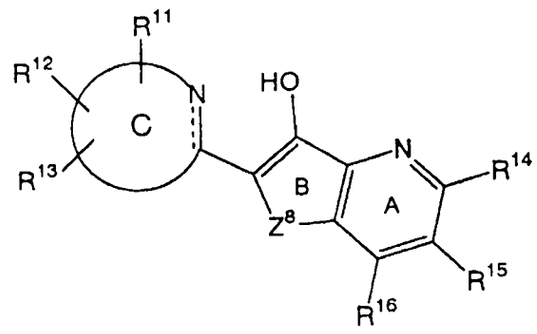


(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Z^{10} es –C ($-R^{16}$)= ó –N=, al menos uno de R^{11} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(35) un compuesto de acuerdo con el anterior (34) en donde el anillo C es pirimidina-2-il, piridin-2-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il,tiazol-2-il ó imidazol-2-il, al menos uno de R^{11} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los

sustituyentes son alquilo, halogeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halogeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

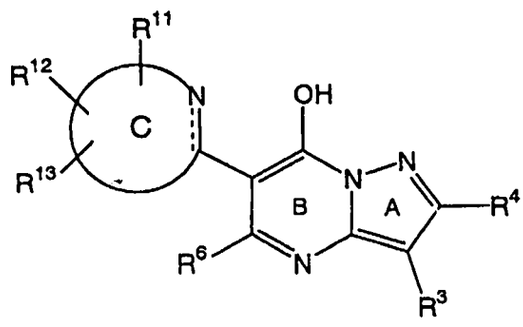
(36) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde el anillo C es hetroarilo que contiene nitrogeno, Z^8 es –O-, -N (-R^{17})- ó -S-, al menos uno de R^{11} a R^{17} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1, tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución) un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(37) un compuesto de acuerdo con el anterior (36) en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il ó 1,3,4-tiadiazol-2-il, Z^8 es –O-, al menos uno de R^{11} a R^{17} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halogeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

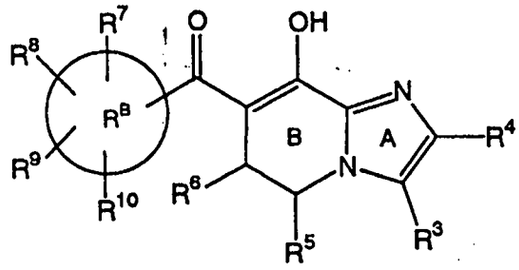
(38) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrogeno y al menos uno de R^3, R^4, R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1, tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(39) un compuesto de acuerdo con el anterior (38) en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, al menos uno de R^3, R^4, R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(40) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, al menos uno de R^3 a R^{10} es la formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1, tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(41) una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con un cualquiera de los anteriores (1) a (40), un profármaco, una sal

farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como el ingrediente activo,

(42) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (41), que es un inhibidor de enzima,

(43) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (42), que es un ácido nucleico relacionado con el inhibidor de enzima,

(44) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (43), que es un inhibidor de integrasa del VIH,

(45) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (41), que es un agente anti-VIH,

(46) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (41), que es un agente de prevención crítico o un agente terapéutico para el SIDA o complicación relacionada con el SIDA,

(47) una mezcla de agentes de anti-VIH que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (44) en combinación con un inhibidor de transcriptasa reversa y/o un inhibidor de proteasa,

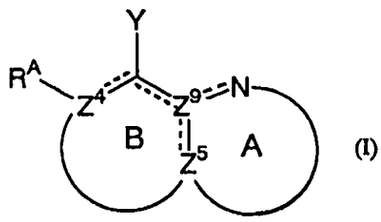
(48) una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (44), que tiene una actividad que incrementa la actividad anti-VIH de un inhibidor de transcriptasa reversa y/o un inhibidor de proteasa,

(49) un método para la prevención crítica o tratamiento del SIDA o complicación relacionada con el SIDA, que comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (41),

(50) el uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (40) para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención critica o tratamiento del SIDA o complicación relacionada con el SIDA.

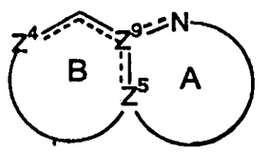
La presente invención se explica en detalle.

Los siguientes son el carácter del compuesto de la fórmula (I):



(I)

(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5, Z^9, Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1))

1) 

(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno)

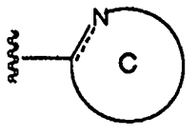
2) el anillo A tiene un átomo de nitrógeno en la posición adyacente de Z^9 como un átomo componente del anillo.

3) el anillo B tiene Y como un sustituyente en la posición adyacente del Z^9.

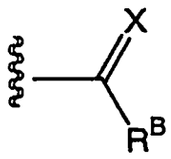
4) Y es hidroxi, mercapto o amino.

5) El anillo B tiene R^A como un sustituyente en Z^4 que es la posición adyacente del átomo en que Y es sustituido.

6) R^A es un grupo de la fórmula:



(en donde el anillo C tiene el mismo significado como en el anterior (1)) o la fórmula:

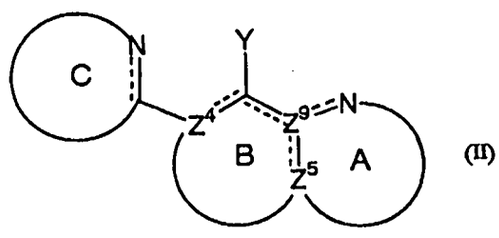


(en donde X y R^B tienen el mismo significado como en el anterior (1))

7) el anillo A, el anillo B o R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) al menos una de las posiciones sustituibles (excepto por el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C).

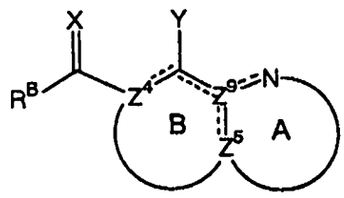
8) el anillo A, el anillo B, el anillo C o R^B es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en las otras posiciones sustituibles que la posición en la cual un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es sustituido (excepto por el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C).

El compuesto de la fórmula (I) incluye un compuesto de la fórmula (II):



(II)

(en donde el anillo A, el anillo B, el anillo C, Z^4, Z^5, Z^9 y Y tienen el mismo significado como en el anterior (1)) o un compuesto de la formula (III)



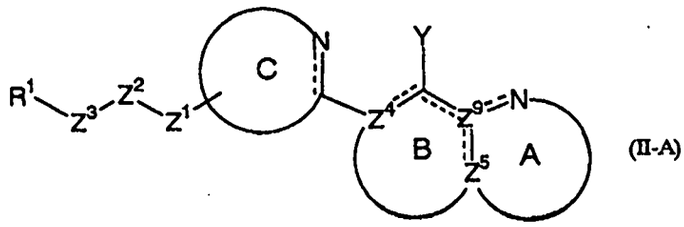
(III)

(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5, Z^9, Y, R^B y X tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

Y en la anterior fórmula (II) y fórmula (III), anillo A, anillo B o R^A (anillo C o R^B) es sustituido un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) en al menos una de las posiciones sustituibles (excepto por el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C.), y el anillo A, anillo B o R^A (anillo C o R^B) es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en las otras posiciones sustituibles que la posición en la cual un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es sustituido (excepto por el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C).

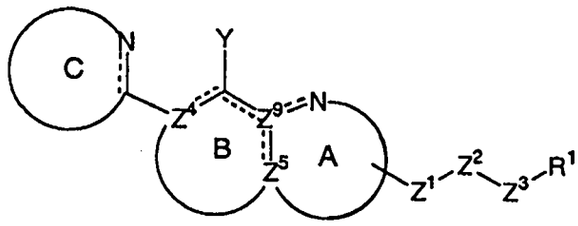
Entre el compuesto de la fórmula (II), las realizaciones preferibles son las siguientes.

Un compuesto de la formula (II-A):



(II-A)

(en donde el anillo A, el anillo B, el anillo C, Z^4, Z^5, Z^9, Y, Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) y un compuesto de la fórmula (II-B):

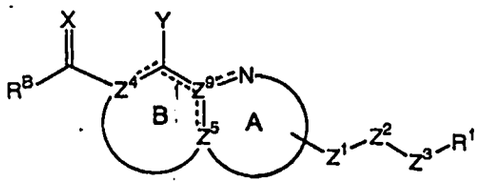


(II-B)

(en donde son preferidos el anillo A, el anillo B, el anillo C, Z^4, Z^5, Z^9, Y, Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 que tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

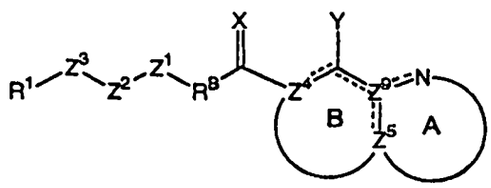
Entre el compuesto de la formula (III), las realizaciones preferibles son las siguientes.

Un compuesto de la formula (III-A):



(III-A)

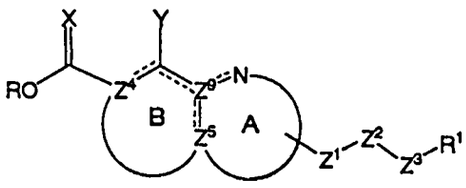
(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3, R^1 y R^B tienen el mismo significado como en el anterior (1)) y un compuesto de la fórmula (III-B):



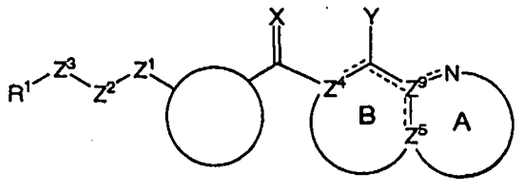
(III-B)

(en donde son preferidos el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3, R^1 y R^B que tienen el mismo significado como en el anterior (1)):

Un compuesto preferido de la formula (III-A) es aquel en donde R^B es la fórmula: -OR (R es alquilo opcionalmente sustituido.), el cual se muestra mediante la fórmula (III-C). Un compuesto preferido de la formula (III-B) es aquel en donde R^B es arilo opcionalmente sustituido, el cual se muestra mediante la fórmula (III-D).



R es alquilo (III-C)

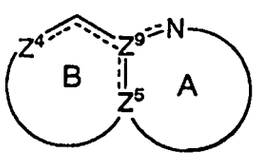


(III-D)

(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5, Z^9, Y, X, Z^1, Z^2, Z^3, R^1 y R^B tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

Entonces, en los compuestos de la anterior formula (II-A), formula (II-B), formula (III-A), formula (III-B), formula (III-C) y formula (III-D), el anillo A, anillo B o R^A (anillo C o R^B) es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en las otras posiciones sustituibles que la posición en la cual un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es sustituido (excepto por el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C.).

El anillo de la formula:



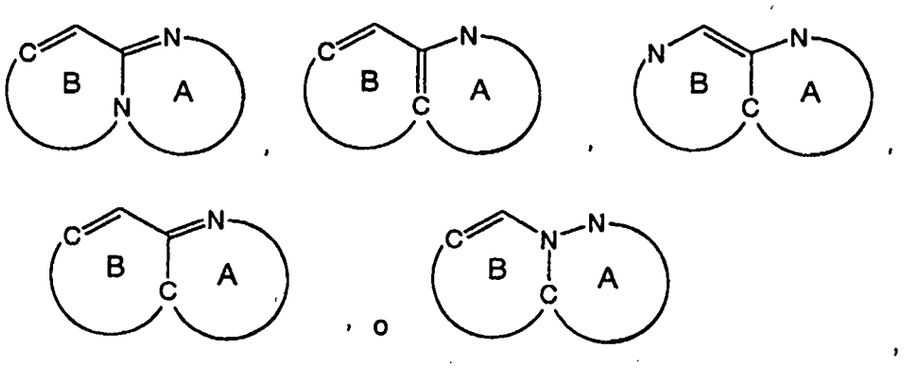
(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado que en el anterior (1)) significa un heterociclo condensado que contiene nitrógeno.

Además la línea interrumpida muestra la presencia o ausencia de un enlace, excepto que cada línea interrumpida cercana muestre simultaneamente la presencia de un enlace. La parte mostrada como una línea curva significa átomo(s) y enlace(s), que constituye el anillo A y el anillo B son listados como átomos componentes el átomo de carbono, átomo de oxigeno, átomo de nitrógeno, y átomo de azufre, y son listados como el enlace un enlace sencillo y un doble enlace. Especialmente el heterociclo condensado que contiene nitrógeno es un anillo aromático, por lo tanto, el (los) átomo(s) y el (los) enlace(s) que componen el anillo A y el anillo B deben ser seleccionados para realizar el anterior heterociclo aromático condensado que contiene nitrógeno.

Además, es preferido que el número del heteroátomo (átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre) que constituye el anterior heterociclo que contiene nitrógeno es uno a seis, especialmente uno a cuatro. El anillo A y el anillo B que constituye el anterior heterociclo que contiene nitrógeno significa anillo de 4- a 8- miembros, especialmente anillo de 5- a 6- miembros. Por lo tanto, el heteroátomo no puede ser necesariamente incluido en los átomos que constituyen el anillo B.

Las realizaciones preferidas del heterociclo condensado que contiene son

1) El caso en que el heterociclo condensado que tiene nitrógeno es

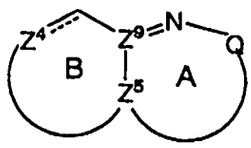


2) el caso en que el heterociclo condensado que contiene nitrógeno es un anillo aromático,

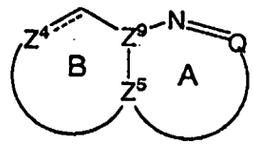
3) el caso en que un Z^4, Z^5 y Z^9 son átomos de carbono, el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros y el anillo A es un anillo no aromático de 7- u 8- miembros,

4) el caso en que Z^4 y Z^9 son átomos de carbono, Z^5 es átomo de nitrógeno, el enlace entre Z^9 y el átomo de nitrógeno cercano sobre el anillo A es un doble enlace y el anillo A es un anillo no aromático de 7- u 8- miembros.

5) el caso en que el átomo de nitrógeno cercano a Z^9 sobre el anillo A se enlaza a un átomo cercano con un doble enlace y se une a otro átomo cercano con un enlace sencillo como se muestra mediante el siguiente (S1) y (S2),



(S1)

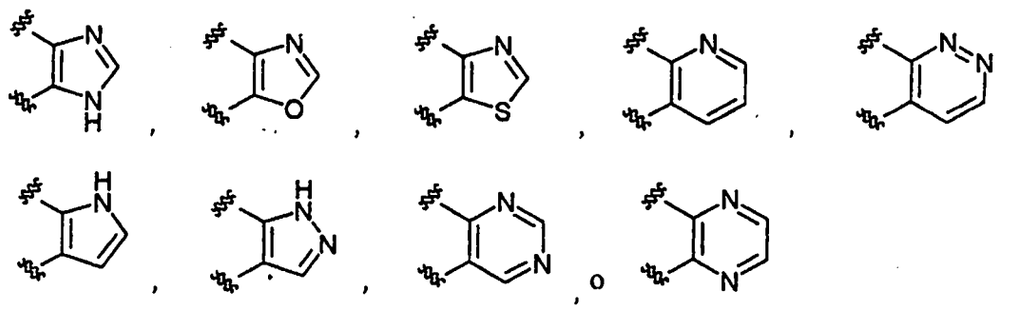


(S2)

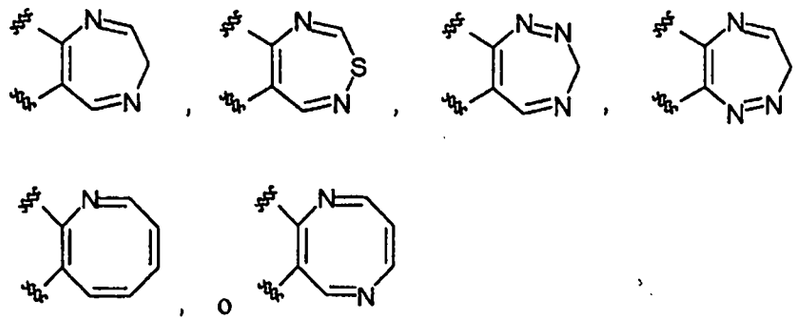
(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado como en el anterior (1); Q es un átomo junto al átomo de nitrógeno.).

Especialmente, los siguientes son preferidos como anillo A y anillo B.

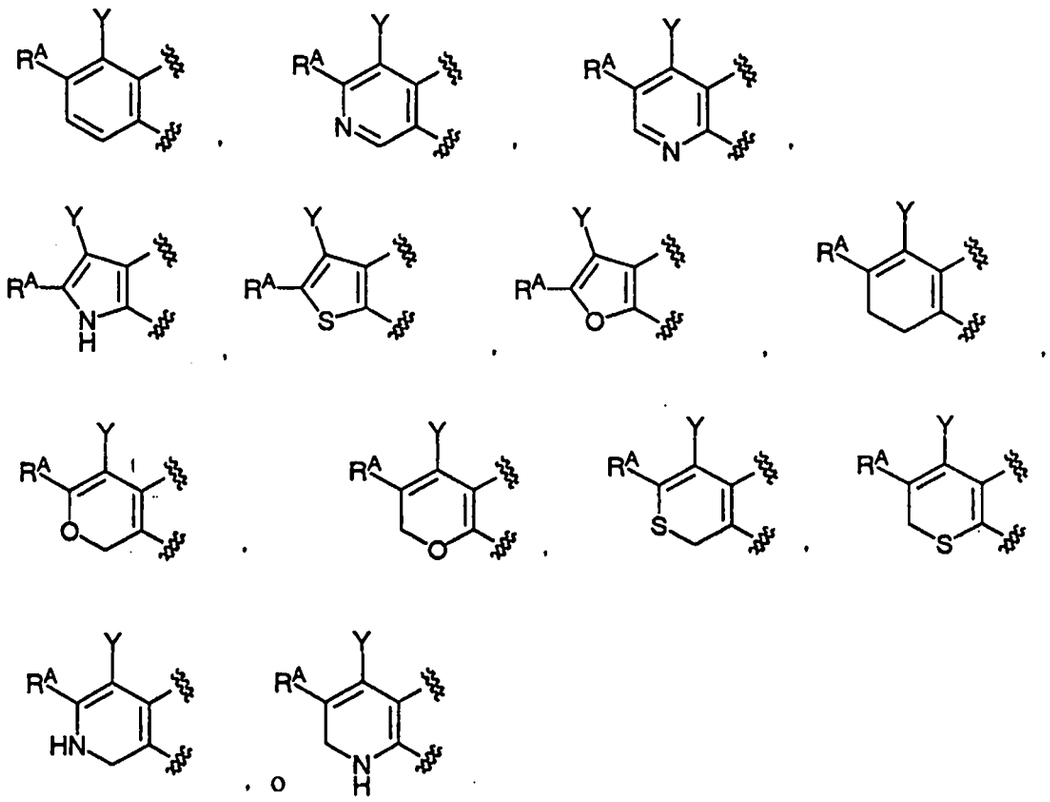
El anillo A es de fórmula:



o la fórmula:

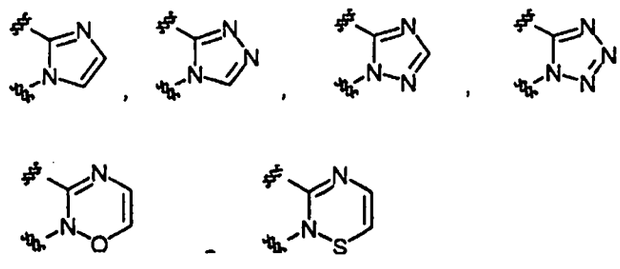


y el anillo B es la fórmula:

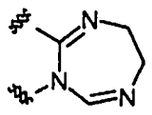
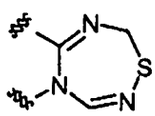
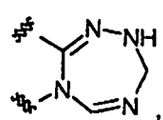
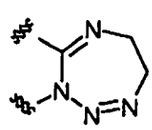
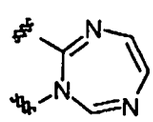
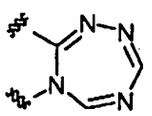
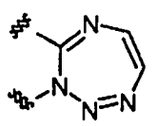
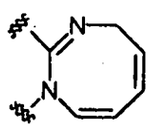
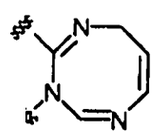


(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como el anterior (1)).

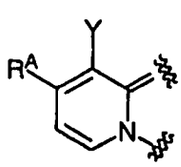
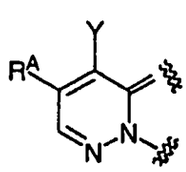
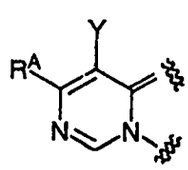
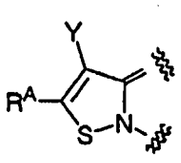
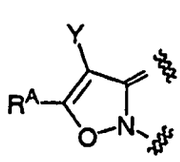
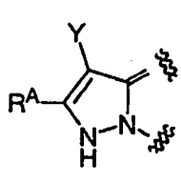
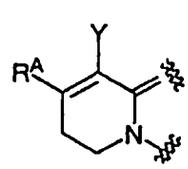
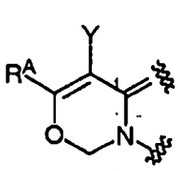
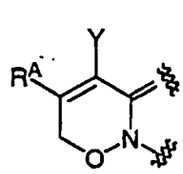
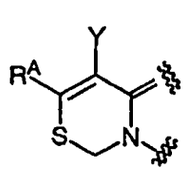
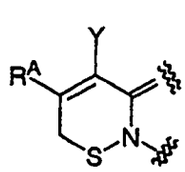
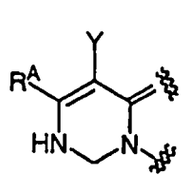
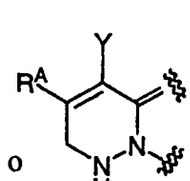
Y como la otra realización se prefiere que el anillo A sea la fórmula:



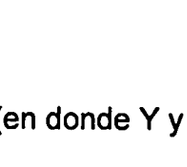
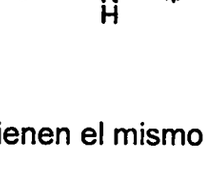
o la fórmula:


,

,

,

,

,

,

,

o

,

y el anillo B es la fórmula:

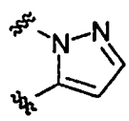

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como el anterior (1)).

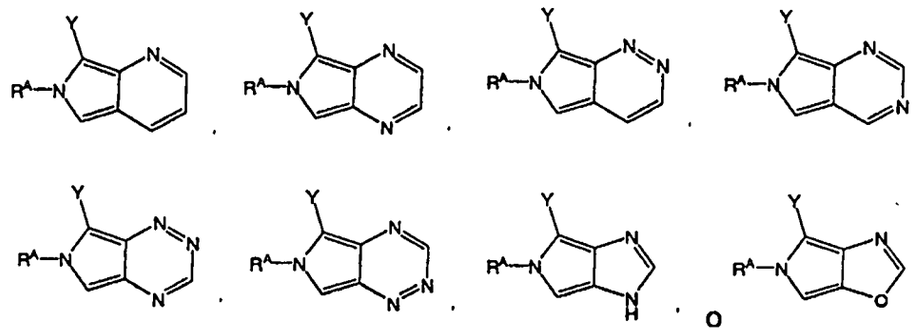
otra preferida es que el anillo A es la fórmula:



y el anillo B es la fórmula:

(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

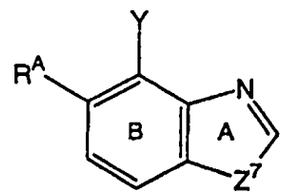
Cuando Z^4 es átomo de nitrógeno, son concebidos los siguientes ejemplos.



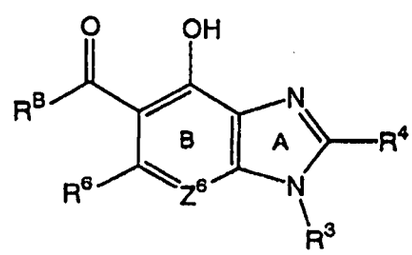
(en donde Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

Y la combinación preferida especialmente del anillo A y el anillo B son como sigue: 1) ambos son anillos de 6- miembros, 2) ambos son anillos de 5- miembros y 3) uno es anillo de 5- miembros, el otro es anillo de 6- miembros. Son especialmente preferidos 1) y 3). En el caso de 3), preferiblemente es que el anillo A sea un anillo de 5- miembros, el anillo B sea de 6- miembros.

Especialmente, se prefiere el anillo de la siguiente fórmula:

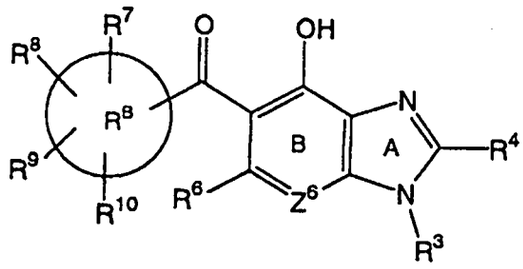


(cuando Y y R^A tienen el mismo significado como en el anterior (1), Z^7 tiene el mismo significado como en el anterior (5), además, se prefiere que Z^7 sea NH. Específicamente, son preferidos como un compuesto de la presente invención, los siguientes, (A-1) un compuesto de la fórmula:



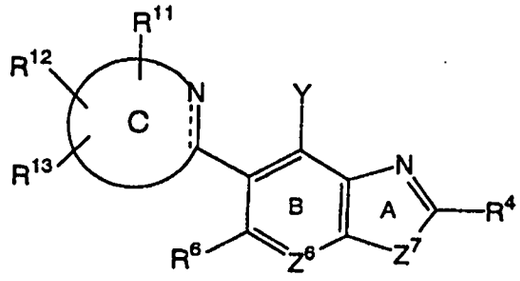
(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^6 es =C(-R^5)- o =N-, al menos uno de R^3 a R^6 es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-2) un compuesto de la fórmula:



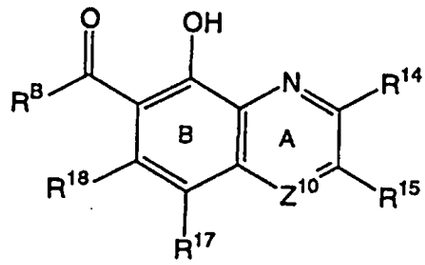
(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^6 es =C(-R^5)- o =N-, al menos uno de R^3 a R^{10} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-3) un compuesto de la fórmula:



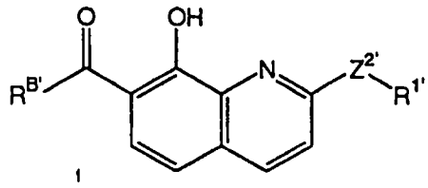
(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Y es hidroxi o mercapto, Z^6 es =C(-R^5)- o =N-, Z^7 es –N(-R^3)-, -S- ó –O- al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución).

(A-4) un compuesto de la fórmula:



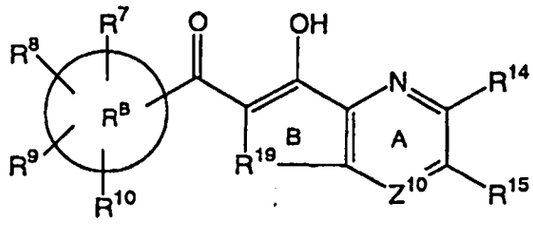
(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^{10} es -C(-R^{16})- o –N=, al menos uno de R^{14} a R^{18} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución. Sin embargo,

un compuesto de la fórmula:



(en donde $R^{B'}$ es hidroxi o alcoxilo, $Z^{2'}$ es alquileno o alquenileno, $R^{1'}$ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) son excluidos bencil-5-bencil-7-acetil-8-hidroxiquinolina y 5-fenil-7-acetil-8-hidroxiquinolina.),

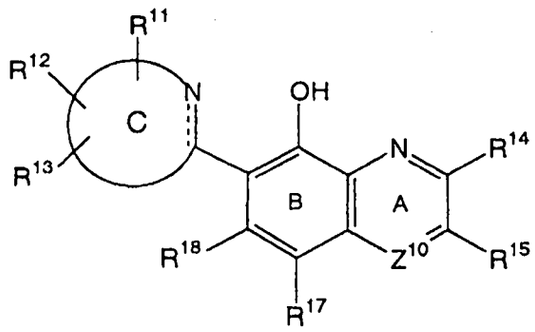
(A-5) un compuesto de la fórmula:



(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^{10} es -C(-R^{16})= o –N=, R^{19} es -O- -C(-R^{17})=C(-R^{18})- ó –CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en

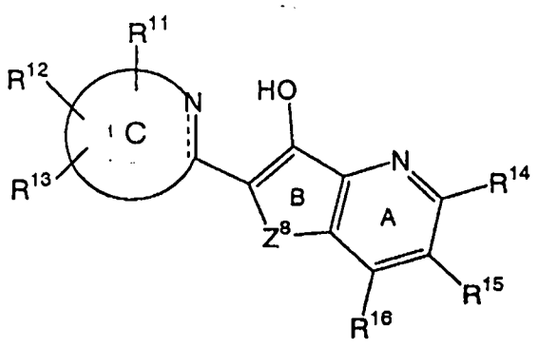
donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-6) un compuesto de la fórmula:



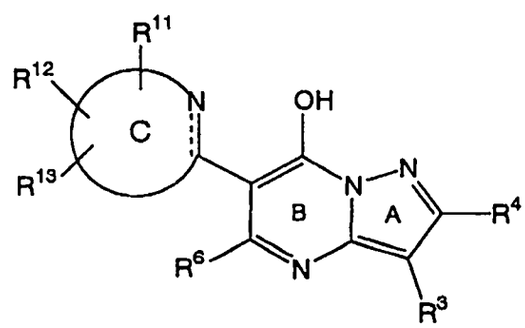
(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Z^{10} es -C(-R^{16})= o –N=, al menos uno de R^{11} a R^{18} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-7) un compuesto de la fórmula:



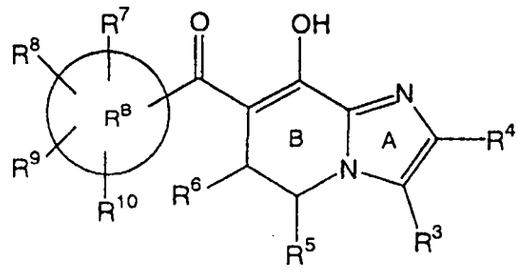
(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Z^8 es -O-, -N(R^{17})- ó –S-; al menos uno de R^{11} a R^{17} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-8)un compuesto de la fórmula:



(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, al menos uno de R^3, R^4, R^6 y R^{11} a R^{13} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución),

(A-9) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) que es la fórmula:



(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, al menos uno de R^3 a R^{10} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Especialmente, en cuanto a (A-1), se prefiere el compuesto en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroarilo o arilo, Z^6 es $=C(-R^5)-$, al menos uno de R^3 a R^6 es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es un enlace, alquileno o alquenileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidrógeno, halógeno o alquilo.

En cuanto a (A-2), se prefiere el compuesto en donde R^B es heteroarilo, Z^6 es $=C(-R^5)-$, al menos uno de R^3 a R^{10} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente

sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, alquilo o halógeno.

En cuanto a (A-3), se prefiere el compuesto en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, oxazol-2-il, tiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-triazol-3-il, imidazol-2-il o pirimidin-2-il, Z^6 es =C(-R^5)- ó =N-, Z^7 es –N(-R^3)-, -S- ó –O-, al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 es un enlace o alquileno, Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido con arilo, alquenileno, -O- ó –NH-, Z^3 es un enlace, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida), heteroarilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida) o cicloalquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, hidroxi, carbamoilo opcionalmente sustituido (el sustituyente es alquilo), alqueniloxilo y/o ftalimida), aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, amino opcionalmente sustituido con acilo, ó alquiltio.

En cuanto a (A-4), se prefiere el compuesto en donde R^{15} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), el compuesto de acuerdo con el anterior (24) en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, el compuesto en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, alquilo, cicloalquilo o arilo, al menos uno de R^{14} a R^{18} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, y Z^3 son enlaces. Z^2 es alquileno. R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes

son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, y/o carboxilo) alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo y/o carboxilo), arilo, aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo, el compuesto en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, uno de R^{15} y R^{16} es un grupo de la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), otro es hidrógeno, alquilo o halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo, R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno, el compuesto en donde R^B es hidroxi, alcoxilo alquilo opcionalmente sustituido (el sustituyente es alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (el sustituyente es alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo,

halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, R^{15} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), R^{16}, R^{17} y R^{18} cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (el sustituyente es alquilo y o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo, y el compuesto en donde R^B es hidroxi o alcoxilo, R^{14} es hidrógeno, alquilo, halógeno, uno de R^{15} y R^{16} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloaquilo y/o azida)), otro es hidrógeno, alquilo o halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo, y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo, R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno.

En cuanto a (A-5), se prefiere el compuesto en donde R^B es heteroarilo, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es –S-, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los

sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo.

En cuanto a (A-6), se prefiere el compuesto en donde el anillo C es pirimidina-2-il, piridin-2-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, tiazol-2-il, ó imidazol -2-il, al menos uno de R^{11} a R^{18} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloaquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo.

En cuanto a (A-7), se prefiere el compuesto en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il o 1,3,4-tiadiazol-2-il, Z^8 es –O-, al menos uno de R^{11} a R^{17} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloaquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo.

En cuanto a (A-8), se prefiere el compuesto en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, al menos uno de R^3, R^4, R^6 y R^{11} a R^{13} es un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo.

Entonces, en cuanto a (A-4), se prefiere el compuesto en donde R^{14} no es alquilo sustituido (el sustituyente es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) y alquenilo sustituido (el sustituyente es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), especialmente en donde R^{14} no es feniletenilo sustituido con hidroxi.

Especialmente se prefiere el compuesto en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo o halógeno (especialmente R^{14} es hidrógeno); y se prefiere el compuesto en donde un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) es sustituido sobre cualquiera de R^{15} a R^{18} (especialmente R^{15} o R^{16}); y se prefiere que R^{17} sea hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyenes son alcoxicarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido o ciano.

El grupo de sustitución excepto para un grupo de la fórmula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), sobre el anillo A, el anillo B, R^A, R^B de un compuesto de la presente invención, preferiblemente no interfiere con la actividad inhibitoria de la integrasa. Específicamente, la presente invención se caracteriza por que el compuesto de la fórmula (I), la fórmula (II) y la fórmula (III) son sustituidos con un grupo de la fórmula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), y los compuestos anteriores pueden incluir un grupo de sustitución que interfiere con la actividad inhibitoria de la integrasa. Estos grupos sustituyentes se pueden seleccionar con base en el resultado del ensayo de la actividad inhibitoria de la integrasa, y el diseño del fármaco mediante el computador, así como el peso molecular, radios de van der Waals y la naturaleza electrostática y así sucesivamente.

Los ejemplos de estos grupos de sustitución incluyen, además no limitan, un grupo seleccionado del siguiente grupo A de sustitución. El grupo A de sustitucilón incluye halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido. alcoxilo. alcoxialquilo. nitro. hidoxi. alquenilo

opcionalmente sustituido, alquinilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, alquiltioalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, oxo, tioxo, alquilendioxilo, alquileno, alquenileno nitroso, azida, amidino, guanidino, ciano, isociano, mercapto, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, sulfoamino, formilo, alquilcabonilo, alquilcarboniloxilo hidrazino, morfolino, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Y el compuesto de la presente invención es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo A de sustitución en una a cinco posición(es).

El grupo divalente tal como alquilendioxilo, alquileno, alquenileno puede sustituirse sobre los mismos o diferentes átomos (por ejemplo átomos cercanos).

Entre los grupos de sustitución anteriores, especialmente grupos de sustitución preferidos, que se sustituyen sobre el anillo A, el anillo B o R^A en las otras posiciones sustituibles que la posición en la cual un grupo de la

fórmula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), es sustituido (excepto para el átomo de nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C) es halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, nitro, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, mercapto, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilcabonilo, alquilcarboniloxilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Además, es más preferible hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ó aralquilo opcionalmente sustituido.

Entre los grupos de sustitución anteriores, especialmente el grupo de sustitución preferido sobre R^B es hidroxi, alquilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

heterociclo opcionalmente sustituido, araquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Además, es más preferible hidroxi, alquilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

El grupo de sustitución Y sobre el anillo B que caracteriza el compuesto de la presente invención incluye hidroxi, mercapto o amino. Especialmente, es preferible el hidroxi.

Z^4 incluye átomo de carbono o átomo de nitrógeno. Especialmente, es preferible átomo de carbono.

Z^5 incluye átomo de carbono o átomo de nitrógeno.

Z^9 incluye átomo de carbono o átomo de nitrógeno. Especialmente, es preferible átomo de carbono.

Z^6 incluye $-C(-R^5)=$ ó $-N=$.

Z^7 incluye átomo de oxígeno, átomo de azufre, -CH=CH- o NH. Especialmente es preferible NH.

X incluye átomo de oxígeno, átomo de azufre o NH. Especialmente se prefiere átomo de oxígeno.

El grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)), característico del compuesto de la presente invención, por ejemplo incluye la fórmula: R^1, la fórmula: $-CH_2-R^1$, la fórmula –CH=CH-R^1, la fórmula: -CH(OH)-R^1, la fórmula: -S-R^1, la fórmula: -SO-R^1, la fórmula: $-SO_2-R^1$, la fórmula: $-SO_2NH-R^1$, la fórmula: $-NHSO_2-R^1$, la fórmula: -O-R^1, la fórmula: -NH-R^1, la fórmula:-NHCO-R^1, la fórmula:-CONHR^1, la fórmula: -C(=O)-R^1, la fórmula: -OC(=O)-R^1, la fórmula:-CO-R^1, la fórmula:-$C_2H_4-R^1$, la fórmula: -CH=CH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH(OH)-CH_2-R^1, la fórmula: -S-CH_2-R^1, la fórmula: SO-CH_2-R^1, la fórmula: $-SO_2-CH_2-R^1$, la fórmula: $-SO_2NH-CH_2-R^1$, la fórmula: $NHSO_2-CH_2-R^1$, la fórmula: -O-CH_2-R^1, la fórmula: -NH-CH_2-R^1, la fórmula: NHCO-CH_2-R^1, la fórmula: -CONH-CH_2-R^1, la fórmula: -C(=O)-O-CH_2-R^1, la fórmula: -O-C(=O)-CH_2-R^1, la fórmula: -CO-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-CH=CH-R^1, la fórmula:-CH=CH-CH(OH)-R^1, la fórmula: -CH=CH-S-R^1, la fórmula: -CH=CH-SO-R^1, la fórmula: $-CH=CH-SO_2-R^1$, la fórmula: $-CH=CH-SO_2NH-R^1$, la fórmula: $-CH=CH-NHSO_2-R^1$, la fórmula: -CH=CH-O-R^1, la fórmula: -CH=CH-NH-R^1, la fórmula: CH=CH-NHCO-R^1, la fórmula: -CH=CH-CONH-R^1, la fórmula: - CH=CH-C(=O)-O-R^1, la fórmula: -CH=CH-O-C(=O)-R^1, la fórmula: -CH=CH-CO-R^1, la fórmula: $-CH_2-CH=CH-R^1$, la fórmula: $-CH_2-CH(OH)-R^1$, la fórmula: CH_2-S-R^1, la fórmula: $-CH_2-SO-R^1$, la fórmula: $-CH_2-SO_2-R^1$, la fórmula: $-CH_2-SO_2NH-R^1$, la fórmula: $-CH_2-NHSO_2-R^1$, la fórmula: $-CH_2-O-R^1$, la fórmula: $-CH_2-NH-R^1$, la fórmula: $-CH_2-NHCO-R^1$ la fórmula: $-CH_2-CONH-R^1$, la fórmula: $-CH_2-C(=O)-O-R^1$ la fórmula: $CH_2-O-C(=O)-R^1$, la fórmula: $-CH_2-CO-R^1$, la fórmula: $-CH_2-CO-R^1$, la fórmula:

-CH(OH)-CH=CH-R^1, la fórmula: S-CH=CH-R^1, la fórmula: -SO-CH=CH-R^1, la fórmula: -SO_2-CH=CH-R^1, la fórmula: -SO_2NH-CH=CH-R^1, la fórmula: -$NHSO_2$-CH=CH-R^1, la fórmula: -O-CH=CH-R^1, la fórmula: -NH-CH=CH-R^1, la fórmula: -NHCO-CH=CH-R^1, la fórmula: -CONH-CH=CH-R^1, la fórmula: -C(=O)-O-CH=CH-R^1, la fórmula: -O-C(=O)-CH=CH-R^1, la fórmula: -CO-CH=CH-R^1, la fórmula: -C_3H_6-R^1, la fórmula: -CH_2-CH=CH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-CH(OH)-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-S-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-SO-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-SO_2-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-SO_2NH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-$NHSO_2$-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-O-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-NH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-NHCO-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2CONH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-C(=O)-O-CH_2R^1, la fórmula: -CH_2-O-C(=O)-CH_2-R^1, la fórmula: -CH_2-CO-CH_2-R^1, la fórmula: -C_2H_4-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-CH=CH-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-CH(OH)-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-S-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-SO-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-SO_2-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-SO_2NH-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-$NHSO_2$-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-O-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-NH-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-NHCO-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-CONH-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-C(=O)-O-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-O-C(=O)-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH_2-CO-CH=CH-R^1, la fórmula: -CH=CH-C_2H_4-R^1, la fórmula: -CH=CH-CH=CH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-CH(OH)-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-S-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-SO-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-SO_2-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-SO_2NH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-$NHSO_2$-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-O-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-NH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-NHCO-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-CONH-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-C(=O)-O-CH_2-R^1, la fórmula: -CH=CH-O-C(=O)-CH_2-R^1 ó la fórmula: -CH=CH-CO-CH_2-R^1 (en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.).

Especialmente, es preferido como un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1))

1) el caso en que Z^1 y Z^3 son enlaces,

2) el caso en que Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es un enlace, -CO-, -O-, -S-, -SO_2- o alquileno inferior (especialmente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$),

3) el caso en que Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es un enlace, -CO-, -O-, -S-, -SO_2- o alquileno inferior (especialmente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$), R^1 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

4) el caso en que Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es $-SO_2-$, $-CH_2-$ ó $-C_2H_4-$, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (especialmente fenilo),

5) el caso en que Z^1 es un enlace o alquileno, Z^3 es un enlace, Z^2 es alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno ó –O-, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido,

6) el caso en que Z^1 es un enlace o alquileno

7) el caso en que Z^1 es un enlace

8) el caso en que Z^2 es un enlace, alquileno, $-SO_2$ ó –O-,

9) el caso en que Z^2 es un enlace, alquileno ó –O-,

10) el caso en que Z^2 es alquileno ó –O-,

11) el caso en que Z^3 es un enlace o alquileno,

12) el caso en que R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

13) el caso en que R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido,

14) el caso en que R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o, heterociclo opcionalmente sustituido

15) el caso en que R^1 es arilo opcionalmente sustituido,

16) El caso en que Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido,

17) El caso en que Z^1 es un enlace o alquileno, Z^3 es un enlace, Z^2 es alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno, -S- ó –O-, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

El ejemplo preferido de un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ incluye feniio, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilc, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-bifenilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6—difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,6-difluorobencilo, 4-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-hidroxibencilo, 4-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-fenilbencilo, 2-feniletilo, 2-(2-fluorofenilo)etilo, 2-(3-fluorofenilo)etilo, 2-(4-fluorofenilo)etilo, 2-(2-clorofenilo)etilo, 2-(3-clorofenilo)etilo, 2-(4-clorofenilo)etilo, 2-(2,4-difluorofenilo)etilo, 2-(2,6-difluorofenilo)etilo, 2-(2,5-difluorofenilo)etilo, 2-(3,4-difluorofenilo)etilo, 2-(4-metilfenilo)etilo, 2-(3-trifluorometilfenilo)etilo, 2-(4-trifluorometilfenilo)etilo. 2-4(hidroxifenilo)etilo. 2-(4-metoxifenilo)etilo. 2-(4-

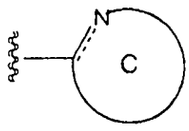
bromofenilo)etilo, 2-(4-bifenilo)etilo, bencensulfonilo, 2-fluorobencensulfonilo, 3-fluorobencensulfonilo, 4-fluorobencensulfonilo, 2-clorobencensulfonilo, 3-clorobencensulfonilo, 4-clorobencensulfonilo, 2,4-difluorobencensulfonilo, 2,6-difluorobencensulfonilo, 2,5-difluorobencensulfonilo, 3,4-difluorobencensulfonilo, 4-metilbencensulfonilo, 3-trifluorometilbencensulfonilo, 4-trifluorometilbencensulfonilo, 4-hidroxibencensulfonilo, 4-metoxibencensulfonilo,4-bromobencensulfonilo, 4-fenilbencensulfonilo, feniltio, 2-fluorofeniltio, 3-fluorofeniltio, 4-fluorofeniltio, 2-clorofeniltio, 3-clorofeniltio, 4-clorofeniltio, 2,4difluorofeniltio, 2,6-difluorofeniltio, 2,5-difluorofeniltio, 3,4-difluorofeniltio, 4-metilfeniltio, 3-trifluorometilfeniltio, 4-trifluorometilfeniltio, 4-hidroxifeniltio, 4-metoxifeniltio, 4-bromofeniltio, 4-bifeniltio, fenoxilo, 2-fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2-clorofenoxilo., 3-clorofenoxilo, 4clorofenoxilo, 2,4-difluorofenoxilo, 2,6-difluorofenoxilo, 2,5-difluorofenoxilo, 3,4-difluorofenoxilo, 4-metilfenoxilo, 3-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo, 4-hidroxifenoxilo, 4-metoxifenoxilo, 4-bromofenoxilo, 4-fenilfenoxilo, benzoilo, 2-fluorobenzoilo, 3-fluorobenzoilo, 4-fluorobenzoilo, 2-clorobenzoilo, 3-clorobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 2,4-difluorobenzoilo, 2,6-difluorobenzoilo, 2,5-difluorobenzoilo, 3,4-difluorobenzoilo, 4-metilbenzoilo, 3-trifluorometilbenzoilo, 4-trifluorometilbenzoilo, 4-hidroxibenzoilo, 4-metoxibenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-fenilbenzoilo, 2-tienilo, 3-tienilo, furfurilo, 3-furilmetilo, (2-clorotiofeno-3-il)metilo, 2-picolilo, 3-picolilo, 4-picolilo, (2-fluoropiridin-3-il)metilo, (2-fluoropiridin-5-il)metilo o (5-fluoropiridin-2-il)metilo.

Las características del compuesto de la presente invención incluyen que el anillo A, el anillo B o R^A sean sustituidos con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) en al menos uno de las posiciones sustituibles excepto para el átomo de

nitrógeno junto a Z^9 sobre el anillo A y el átomo de nitrógeno junto a la posición que enlaza sobre el anillo C. Especialmente, se prefiere el caso en que el anillo A, el anillo C o R^B es sustituido.

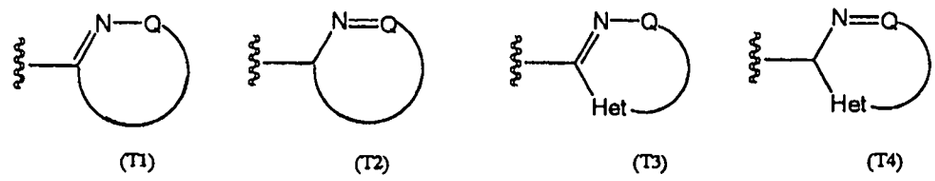
Las posiciones sustituibles anteriores significan cualquiera átomos que enlazan a átomo de hidrógeno sobre el anillo A, el anillo B o R^A. El compuesto de la presente invención significa un compuesto en donde tales átomo(s) de hidrógeno el (los) que es(son) sustituido(s) con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)).

Un grupo de la fórmula



(el anillo C tiene el mismo significado como en el anterior (1)) significa heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición en que enlaza es átomo de nitrógeno.

Especialmente, se prefiere el heteroarilo mostrado por (T1) y (T2) en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno, que se enlaza a un átomo cercano con un doble enlace y se enlaza a otro átomo cercano con un enlace sencillo. Se prefiere más el heteroarilo mostrado por (T3) y (T4) en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno, que se enlaza a un átomo cercano con un doble enlace y se enlaza a otro átomo cercano con un enlace sencillo y otro átomo cercano junto al átomo en la posición que enlaza es un heteroátomo.



(T1) (T2) (T3) (T4)

(en donde un grupo de T1 a T4 es heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es átomo de nitrógeno. N es átomo de nitrógeno, Q es un átomo junto al átomo de nitrógeno; Het es heteroátomo.)

Además, la línea interrumpida muestra la presencia o ausencia de un enlace. La parte mostrada como una línea curva significa un átomo(s) y un enlace(s), que constituyen el anillo C y se pueden seleccionar para realizar un anillo C aromático. El anillo C puede incluir un heteroátomo(s) menos el átomo de nitrógeno mostrado en la fórmula anterior y el átomo constituyente del anillo C incluye átomo de carbono, átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre. El enlace que construye el anillo C incluye un enlace sencillo y un enlace doble. El anillo C no es únicamente un monociclo sino también un anillo condensado (2 a 5 anillo condensados), y especialmente se prefiere un monocilo o un biciclo, y es más preferido un monociclo.

El heteroarilo del anillo C siendo un monocilo, significa un heteroarilo de 5- a 8- miembros en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es átomo de nitrógeno y uno a cuatro átomo de oxígeno, átomo de azufre, y/o puede ser incluido el átomo de nitrógeno. Especialmente se prefiere el heteroarilo de 5- a 6- miembros. Por ejemplo, es pirrol-2-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirazol-3-il, triazol-3-il, tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, isoxazol-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il,, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il. 1.3.4-oxadiazol-2-il. 1.2.4-oxadiazol-5-il. 1.2.4-oxadiazol-3-il.

isotiazol-3-il, piridin-2-il, piridazin-3-il, piracin-2-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il o frazan-3-il.

Especialmente se prefiere el heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es átomo de nitrógeno, que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y se enlaza a otro átomo cercano con un enlace sencillo. Por ejemplo, es imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirazol-3-il, triazol-3-il, tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, isoxazol-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,3,4-oxadiaol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-oxoadiazol-3-il, isotiazol-3-il, piridin-2-il, piridacin-3-il, piracin-2-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il ó frazan-3-il.

Además, se prefiere el heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es nitrógeno, que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y se enlaza a otro átomo cercano con un enlace sencillo y otro átomo junto al átomo en la posición que enlaza es un heteroátomo. Por ejemplo imidazol-2-il, triazol-3-il, tetrazol-5-il, oxazol-2-il, tiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-oxoadiazol-3-il, o pirimidin-2-il.

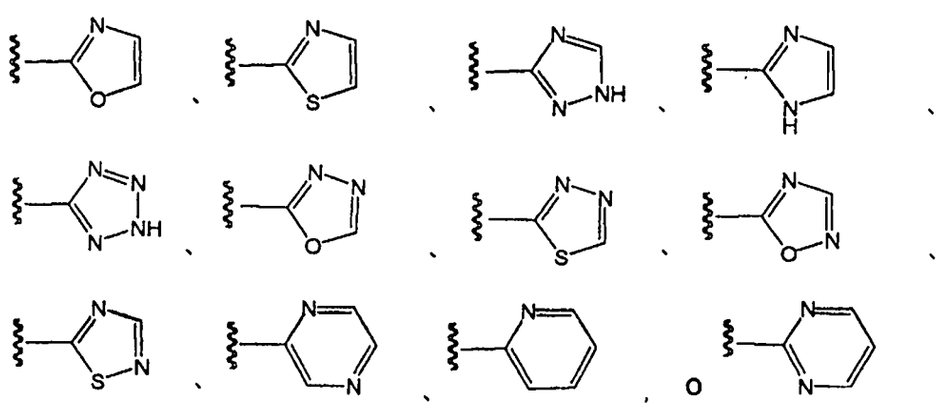
El heteroarilo del anillo C siendo un anillo condensado es heteroarilo en donde el carbociclo aromático de 1 a 4 de 5 a 8 miembros (por ejemplo corbociclo aromático de 5- a 8- miembros) y/o el otro heteroarilo de 5- a 8- miembros (por ejemplo heteroarilo de 5- a 8- miembros que puede incluir 1- a 4- átomos de oxigeno, átomos de azufre y/o átomos de nitrógeno en el anillo) son condensados con el monociclo anterior. Se prefiere como un anillo aromático condensado. el anillo de 5-o 6- miembros. Por ejemplo. es

bencimidazol-2-il, benzooxazol-2-il, quinoxalin-2-il, cinnolin3-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinolin-2-il, ftalazin1-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, purin-2-il, purin-6-il, purin-8-il, pteridin-2-il, pteridin-4-il, pteridin-6-il, pteridin-7-il, carbazol-1-il, fenantridin-6-il, indol-2-il, o isoindol-1-il.

Especialmente, se prefiere el heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es átomo de nitrógeno, que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y se enlaza al otro átomo cercano con un enlace sencillo. Por ejemplo, se prefiere bencimidazol-2-il, benzooxazol-2-il, quinoxalin-2-il, cinnolin3-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinolin-2-il, ftalazin1-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, purin-2-il, purin-6-il, purin-8-il, pteridin-2-il, pteridin-4-il, pteridin-6-il, pteridin-7-il, o fenantridin-6-il.

Además, se prefiere el heteroarilo en donde un átomo junto al átomo en la posición que enlaza es átomo de nitrógeno, que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y se enlaza al otro átomo cercano con un enlace sencillo y otro átomo junto al átomo en la posición que enlaza es un heteroátomo. Por ejemplo, se prefiere bencimidazol-2-il, benzooxazol-2-il, quinoxalina-2-il, purin-2-il, purin-8-il, o pteridin-2-il.

Especialmente se prefiere un grupo de la fórmula:



En los casos anteriores, el anillo C es opcionalmente sustituido con la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior (1)) o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución.

Los términos usados en la presente invención son explicados como sigue: cada término por si mismo o como parte de otro tiene el siguiente significado.

El término "alquileno" significa un grupo alquileno C1-C6 recto o ramificado por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, pentametileno o hexametileno. Se prefiere un grupo alquileno C1-C4 recto tal como metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno.

El término "alquenileno" significa un grupo alquenileno C2-C6 recto o ramificado, que es el "alquileno" anterior que tiene un o más dobles enlaces, por ejemplo vinileno, propinileno o butenileno. Se prefiere un grupo alquenileno C2-C3 recto tal como vinileno o propenileno.

El término "alquilo" significa un grupo alquilo C1-C10 recto o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo. Se prefiere un grupo alquilo C1-C6 tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo o isohexilo.

El término "alquenilo" significa un grupo alquenilo C2-C8 recto o ramificado que es el anterior "alquilo" que tiene un o más enlaces dobles

enlaces, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butelino, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo o 3-metil-2-butenilo.

El término "arilo" significa un grupo aromático hidrocarburo monociclico (por ejemplo, fenilo) o un grupo hidrocarburo aromático policiclico (por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antolilo, 2-antolilo, 9-antolilo, 1-fenantolilo, 2-fenantolilo, 3-fenantolilo, 4-fenantolilo o 9-fenantolilo. Se prefiere fenilo o naftilo (por ejemplo 1-naftilo o 2-naftilo).

El término "heteroarilo" significa un heteroarilo monociclico y un heteroarilo condensado.

Un heteroarilo monociclo significa un grupo que es derivado de un anillo aromático de 5- a 8- miembros que puede contener 1 a 4 de átomo de oxigeno, y/o átomo de nitrógeno y tiene una posición que enlaza en cualquier posición sustituible.

Un heteroarilo condensado significa un grupo, en donde un anillo aromático de 5- a 8- miembros que puede contener 1 a 4 de átomo de oxigeno, átomo de azufre y/o átomo de nitrógeno es condensado con 1 a 4 de carbociclo aromático de 5- a 8- miembros o el otro heterociclo aromático de 5- a 8- miembros y puede tener una posición que enlaza en cualquier posición sustituible.

El término heteroarilo significa los siguientes grupos, por ejemplo, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo o 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo o 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo o 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo,

3-pirazolilo o 4-pirazolilo), trizolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,4-triazolilo-3-il o 1,2,4-triazol-4-il), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo o 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo o 5-isoxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolio), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo o 5-isotiazolilo) piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), piridacinilo (por ejemplo, 3-piridacinilo o 4-piridacinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo), furazanilo (por ejemplo, 3 furazanilo), piracinilo (por ejemplo, 2-piracinilo), oxadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-oxadiazol-2-il), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furilo, 3- benzo[b]furilo, 4- benzo[b]furilo, 5- benzo[b]furilo, 6- benzo[b]furilo o 7- benzo[b]furilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo, 3- benzo[b]tienilo, 4- benzo[b]tienilo, 5- benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo o 7- benzo[b]tienilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-bencimidazolilo, 2- bencimidazolilo, 4- bencimidazolilo, o 5- bencimidazolilo), dibenzofurilo, benzoxazolilo, quinoxalilo (por ejemplo, 2- quinoxalilo, 5-quinoxalilo o 6- quinoxalilo), cinnolinilo (por ejemplo, 3- cinnolinilo, 4- cinnolinilo, 5- cinnolinilo, 6- cinnolinilo, 7- cinnolinilo o 8-cinnolinilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo, 5-quinazolilo, 6-quinazolilo, 7-quinazolilo o 8-quinazolilo), quinolilo (por ejemplo, 2- quinolilo, 3- quinolilo, 4- quinolilo, 5-quinolilo, 6- quinolilo, 7- quinolilo o 8- quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo, 5- ftalazinilo o 6- ftalazinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1- isoquinolilo, 3- isoquinolilo, 4- isoquinolilo, 5- isoquinolilo, 6- isoquinolilo, 7- isoquinolilo o 8-isoquinolilo), purilo, pteridinilo (por ejemplo, 2- pteridinilo, 4- pteridinilo, 6-pteridinilo, o 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo o 9-acridinilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 7-

indolilo), isoindolilo, fenancililo (por ejemplo, 1-fenancililo o 2-fenancililo) o fenotiacinilo (por ejemplo, 1-fenotiacinilo, 2- fenotiacinilo, 3- fenotiacinilo o 4-fenotiacinilo)

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado C3-C10 ciclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C3-C6 tal como ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "cicloalquenilo" significa un grupo hidrocarbonilo no aromático C3-C10 ciclico, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 1-ciclopropenilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 1-ciclobutenilo), ciclopentilo (por ejemplo, 1-ciclopentil-1-il, 2-ciclopentil-1-il o 3-ciclopenten-1-il), ciclohexenilo (por ejemplo, 1-ciclohexen-1-il, 2-ciclohexen-1-il o 3-ciclohexen-1-il), cicloheptenilo (por ejemplo, 1-cicloheptenilo) o ciclooctenil (por ejemplo, 1-ciclooctenilo). Especialmente se prefiere 1-ciclohexen-1-il, 2-cilohexen-1-il o 3-ciclohexen-1-il.

El término "heterociclo" significa un grupo heterociclico no aromático que contiene al menos uno de átomo de nitrógeno, átomo de oxigeno y átomo de azufre y que tiene una posición que enlaza en cualquier posición sustituible, por ejemplo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperacinilo, 2-piperacinilo, 2—morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino o tatrahidropiranilo. Entonces, " un grupo heterociclo no aromático puede ser saturado o insaturado.

Alquilo de "alcoxilo" tiene el mismo significado como en el anterior "alquilo". "Alcoxilo" es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, trec-butoxilo. Especialmente se prefiere metoxilo o etoxilo.

El término "alcoxicarbonilo" significa un carbonilo sustituido con el alcoxilo anterior, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, o terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxialquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con el "alcoxilo" anterior, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilio, n-butoximetilo, isobutoximetilo, terc-butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, n-propoxietilo, isopropoxietilo, n-butoxietilo, isobutoxietilo o terc-butoxietilo.

El término"alquinilo" significa un grupo alquinilo C2-C8, que es el "alquilo" anterior que tiene uno o más enlace triple, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

El término "alquilsulfonilo" significa un sulfonilo sustituido con el "alquilo" anterior , por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, terc-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo, n-heptilsulfonilo, n-octisulfonilo, n-nonisulfonilo o n-decisulfonilo.

El término "amino opcionalmente sustituido" significa un amino sustituido o no sustituido.

El término "carbamoilo opcionalmente sustitido" significa un carbamoilo sustituido o no sustituido.

El sustituyente de "amino opcionalmente sustituido" y "carbamoilo opcionalmente sustituido" es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo o dimetilo), alcoxialquilo (por ejemplo etoximetilo o etoxietilo), acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, benzoilo o tolilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), hidroxi, alquisulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo o toluensulfonilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), alquileno (por ejemplo, trimetileno, tetrametileno o pentametileno) o arilo opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo fenilo o tritilo).

El término "alquiltio" significa átomo de azufre sustituido con el "alquilo" anterior, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, trec-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio , terc-pentiltio, n-hexiltio, isohexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, n-noniltio o n-deciltio. Se prefiere un alquiltio C1-C6.

El término "alquiltioalquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con el "alquiltio" anterior, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, n-propiltiometilo, isopropiltiometilo, n-butiltiometilo, isobutiltiometilo, sec-butiltiometilo, trec-butiltiometilo, n-pentiltiometilo, isopentiltiometilo, neopentiltiometilo , terc-pentiltiometilo, n-hexiltiometilo, isohexiltiometilo, n-heptiltiometilo, n-octiltiometilo, n-noniltiometilo, n-deciltiometilo, metiltioetilo, etiltioetilo, n-propiltioetilo, isopropiltioetilo, n-butiltioetilo, isobutiltioetilo, sec-butiltioetilo, trec-butiltioetilo, n-pentiltioetilo, isopentiltioetilo, neopentiltioetilo , terc-pentiltioetilo,

n-hexiltioetilo, isohexiltioetilo, n-heptiltioetilo, n-octiltioetilo, n-noniltioetilo, o n-deciltioetilo. Se prefiere un alquilo sustituido C1-2 con alquiltio C1-6.

El término "haloalquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con uno o más halógeno. Se prefiere especialmten un alquilo halogenado C1-C3, por ejemplo, trifluorometilo, clorometilo, dicloroetilo, 1,1-diclorometilo o 2,2,2-tricloroetilo.

El término "haloalcoxilo" significa átomo de oxígeno sustituido con el "haloalquilo" anterior, por ejemplo trifluorometoxilo, clorometoxilo, diclorometoxilo, 1,1-dicloroetoxilo o 2,2,2-tricloroetoxilo.

El término "haloalcoxialquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con el anterior "haloalcoxilo", por ejemplo trifluorometoximetilo, clorometoximetilo, diclorometoximetilo, 1,1-dicloroetoximetilo o 2,2,2-tricloretoximetilo, trifluorometoxietilo, clorometoxietilo, diclorometoxietilo, 1,1-dicloroetoxietilo o 2,2,2-tricloretoxietilo.

El término "alquil carbonilo" significa un carbonilo sustituido con el "alquilo" anterior, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo o lauroilo.

El término "alquilcarboniloxilo" significa átomo de oxígeno sustituido con "aalqulcarbonilo" anterior, por ejemplo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, pivaloiloxilo, hexanoiloxilo, octanoiloxilo o lauroiloxilo.

El término "aralquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con 1 a 3 "aril" anterior, por ejemplo, bencilo, defenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, 1-naftilmetilo o 2-naftilmetilo.

El término "heteroaralquilo" significa el "alquilo" anterior sustituido con 1 a 3 "heteroarilo" anterior. Se prefiere un heteroaralquilo en donde el alquilo es C1-C4. Se prefiere especialmente un heteroaralquilo en donde el alquilo es C1 o C2, por ejemplo, furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, piridilmetilo, piridacinilmetilo, pirimidinilmetilo, furazanilmetilo, piracinilmetilo, oxadiazolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, bencimidazolilmetilo, dibenzofurilmetilo, benzooxazolilmetilo, benzotienilmetilo, bencimidazolilmetilo, dibenzofurilmetilo, benzooxazolilmetilo, quinoxalilmetilo, cinnolinilmetilo, quinazolilmetilo, quinolilmetilo, ftalacinilmetilo, isoquinolilmetilo, purilmetilo, pteridinilmetilo, carbazolilmetilo, fenantridinilmetilo, acridinilmetilo, indolilmetilo, isoindolilmetilo, fenacinilmetilo, fenotiazinilmetilo, furiletilo, tieniletilo, pirroliletilo, imidazoliletilo, pirazoliletilo, triazoliletilo, tetrazoliletilo, oxazoliletilo, isoxazolietilo, tiazoliletilo, tiadiazoliletilo, isotiazoliletilo, piridiletilo, piridaciniletilo, pirimidiniletilo, furazaniletilo, piraciniletilo, oxadiazoliletilo, benzofuriletilo, benzotieniletilo, bencimidazoliletilo, dibenzofuriletilo, benzooxazoliletilo, uinoxaliletilo, cinnoliniletilo, quinazoliletilo, quinoliletilo, ftalaciniletilo, isoquinoliletilo, puriletilo, pteridiniletilo, carbazoliletilo, fenantridiniletilo, acridiniletilo, indoliletilo, isoindoliletilo, fenaciniletilo o fenotiazíniletilo.

Entonces, "arilo", "aralquilo", "heteroarilo" "heteroaralquilo" y "alquilo" a "ariloxilo", "heteroariloxilo", "ariltio", "heteroalriltio", "aralquiloxilo", ""heteroaralquiloxilo". "aralquiltio". "heteroaralquiltio". "arvloxialquilo".

"heteroariloxialquilo", "ariltioalquilo", "heteroaryltioalquilo", arilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo", "aralquilsulfonilo" y "heteroaralquilsulfonil" tienen el mismo significado como el anterior.

En el caso que "alquileno opcionalmente sustituido", "alquenileno opcionalmente sustituido", "alquil opcionalmente sustituido", "alquenil opcionalmente sustituido", "aril opcionalmente sustituido", heteroaril opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquilo opcionalmente sustituido", "ariloxilo opcionalmente sustituido", "heteroaraloxilo opcionalmente sustituido", "ariltio opcionalmente sustituido", "heteroariltio opcionalmente sustituido", "aralquiloxilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido", " aralquiltio opcionalmente sustituido", "heteroaralquiltio opcionalmente sustituido", " ariloxialquilo opcionalmente sustituido", "heteroaril oxialquilo opcionalmente sustituido", ariltioalquilo opcionalmente sustituido", "heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido", "aril sulfonilo opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfonil opcicnalmente sustituido", aralquil sulfonilo opcionalmente sustituido" y "heteroaralqulsulfonilo opcionalmente sustituido" tienen los grupos de sustitución, cada uno de ellos es opcionalmente sustituido en cualquier posición con el mismo o diferente 1 a 4 grupo de sustitución. Y estos grupos de sustitución se pueden seleccionar del grupo A de sustituyentes que no interfieren con la actividad inhibitoria contra la integrasa.

El grupo de sustitución es, por ejemplo hidroxi, carboxilo, halógeno (por ejemplo F, Cl, Br ó I), halo alquilo (por ejemplo CF_3, CH_2CF_3 y CH_2CCl_3), alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo), aquenilo, (por ejemplo

vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo , ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo), alqueniloxilo (por ejemplo, viniloxilo y aliloxilo), alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), nitro, nitroso, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino, metilamino, etilamino y dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino y benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino e hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, isociano, isocianato, triocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio (por ejemplo metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo y etansulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquilcarbamoilo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y dimetilcarbamoilo), sulfamoilo, acilo (por ejemplo formilo y acetilo), formiloxilo, haloformilo, oxalilo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino, guanidino o ftalamida.

Como el sustituyente de "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", ciloalquenilo opcionalmente sustituido" y "heterociclo opcionalmente sustituido" en R^1, entre los sustituyentes anteriores, se prefieren especialmente: hidroxi, carboxilo, halógeno (por ejemplo F, Cl, Br ó I), haloalquilo (por ejemplo CF_3, CH_2CF_3 ó CH_2CCl_3), alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo ó terc-butilo), alquenilo, (por ejemplo vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo , ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo), alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), nitro, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino, (por ejemplo metilamino,

etilamino o dimetilamino) hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo o etansulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo formilo o acetilo), formiloxilo, tiocarboxilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino o guanidino. Especialmente se prefiere alquilo, haloalquilo, halógeno (especialmente F, Cl ó Br) o alcoxilo (especialmente metoxilo) y se prefiere la monosustitución o disustitución.

Como el sustituyente de "alquileno opcionalmente sustituido", y "alquenileno opcionalmente sustituido" en Z^1, Z^2 y Z^3, entre los sustituyentes anteriores, se prefieren especialmente: hidroxi, carboxilo, halógeno (por ejemplo F, Cl, Br ó I), haloalquilo (por ejemplo CF_3, CH_2CF_3 ó CH_2CCl_3), alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo ó terc-butilo), alquenilo, (por ejemplo vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo , ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo), alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino (por ejemplo metilamino, etilamino o dimetilamino), acilamino (por ejemplo acetilamino o benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino o tritilamino) o hidroxiamino), arilo (fenilo), aralquilo (por ejemplo bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo o etansulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo formilo o acetilo), formiloxilo, tiocarboxilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino o guanidino.

En el caso que un grupo seleccionado del grupo A de sustitución sea "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "ciloalquenilo opcionalmente sustituido" , "heterociclo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquilo opcionalmente sustituido", "ariloxilo opcionalmente sustituido", "heteroariloxilo opcionalmente sustituido", "ariltio opcionalmente sustituido", "heteroariltio opcionalmente sustituido", "aralquiloxilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido", "aralquiltio opcionalmente sustituido", "heteroaralquiltio opcionalmente sustituido", "ariloxialquilo opcionalmente sustituido", "heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido", "ariltioalquilo opcionalmente sustituido", "heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido", "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido", "aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido" ó "heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido", como el sustituyente, entre los sustituyentes anteriores, se prefiere especialmente: hidroxi, carboxilo, halógeno (por ejemplo F, Cl, Br ó I), haloalquilo (por ejemplo CF_3, CH_2CF_3 ó CH_2CCl_3), alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo ó terc-butilo), alquenilo, (por ejemplo vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo , ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo), alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), nitro, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino, (por ejemplo metilamino, etilamino o dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino o benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino o tritilamino) or hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo o etansulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por

ejemplo formilo o acetilo), formiloxilo, tiocarbamoilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino o guanidino. Especialmente se prefiere alquilo, haloalquilo, halógeno (especialmente F, Cl ó Br) o alcoxilo (especialmente metoxilo) y se prefiere la monosustitución o disustitución.

La presente invención incluye un compuesto, su profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Todos los tautómeros teóricamente posibles y los isómeros geométricos de un compuesto de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) (una forma cetónica) en donde Y es oxo, tioxo o imino también se incluye en la presente invención, hasta es un tautómero de un compuesto (una forma enólica) en donde Y es hidoxi, mercapto o amino.

Un profármaco es un derivado de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo el cual puede ser descompuesto química ó metabólicamente, y tal profármaco se convierte en un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención por medio de solvolísis o mediante la localización del compuesto en vivo bajo una condición fisiológica. El método para seleccionar y preparar un derivado de profármaco apropiado se describe en la literatura como en Diseño de Profármacos, Elsevier, Ámsterdam 1985.

Se sabe que varios VIH se encuentran de manera vigorosa en un nodo linfático incluso en el periodo asintomático. De este modo, se prefiere un profármaco de un compuesto de la presente invención direccionado a un nodo linfático. Las enfermedades causadas por el VIH que incluyen encefalopatía

asociada con el SIDA. De este modo un profármaco preferido de un compuesto de la presente invención es direccionado al cerebro. Como estos profármacos direccionado a un nodo linfático y direccionado al cerebro, son preferidos los siguientes profármacos con alta lipofilicidad.

Cuando un compuesto de la presente invención tiene un grupo carboxilo, un derivado de éster preparado por la reacción de un compuesto originalmente ácido con un alcohol adecuado o un derivado de amida preparado por la reacción de un compuesto originalmente ácido con una amina adecuada, se ejemplifica como un profármaco. Un éster derivado preferido especialmente como un profármaco es metiléster, etiléster, n-propiléster, isopropiléster, n-butiléster, isobutiléster, terc-butiléster, mofolinoetiléster o N,N-dietilglicolamidoéster.

Cuando un compuesto de la presente invención tiene un grupo hidroxi, un derivado de aciloxilo preparado por la reacción de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo con un acilaldehido adecuado o un ácido anhídrico se ejemplifica como un profármaco. Un derivado de aciloxilo preferido especialmente como un profármaco es: $-O(=O)-CH_3$, $-OC(=O)-C_2H_5$, -OC(=O)-(terc-Bu), $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$, -OC(=O)-(m-COONa-Ph), $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$, $-OC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ ó $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$.

Cuando un compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, un derivado de amido preparado por la reacción de un compuesto que tiene amino con un haluro de ácido adecuado o una mezcla anhídrica adecuada se ejemplifica como un profármaco. Un derivado de amida preferido

especialmente como un profármaco es: -NCH(=O)-$(CH_2)_{20}CH_3$ ó -NCH(=O)-$CH(NH_2)CH_3$.

Especialmente en el caso de un compuesto de la presente invención, se puede producir un profármaco mediante la modificación química de Y, un sustituyente sobre el anillo B. Por ejemplo, Y es sustituido con acilo y se examina si el profármaco se convierte o no, en un compuesto de la presente invención por medio de solvolísis o por medio de la localización del compuesto bajo una condición fisiológica. Por consiguiente, aun cuando Y es un sustituyente excepto para hidroxi, mercapto o amino, un compuesto en donde Y se convierte en hidroxi, mercapto o amino, por medio de solvólis o por medio de la localización del compuesto bajo una condición fisiológica es el profármaco de la presente invención y es contenido en la presente invención. Por ejemplo, un compuesto convertido en un compuesto de la presente invención en solución amortiguadora de fosfato (pH 7.4)- etanol o plasma es un compuesto de la presente invención.

Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinoterreos tales como sales de calcio o magnesio; sales de amonio sales de amina alifática tales como sales de trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o procaina; sales de aralquilamina tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina; sales de amina aromática heterocíclica tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales cuaternarias de amonio tales como sales de tetrametilamonio. sales de tetraetilamonio. sales de benciltrimetilamonio. sales

de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio, o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de arginina o sales de lisina. Las sales ácidas incluyen, por ejemplo sales ácidas de mineral tales como hidrocloruro, sales de sulfatos, sales de nitrato, sales de fosfato, sales de carbonato, hidrogenocarbonatos o perclorato; sales ácidas orgánicas tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, sales ácidas tartáricas, malatos, sales de citrato, o ascorbatos; sulfonatos tales como metansulfonatos, isotionatos, bencensulfonatos, o p-toluensulfonatos; y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartato o glutamatos.

Además, también están dentro del alcance de la presente invención varios solvatos de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, monosolvato, disolvato, monohidrato o dihidrato.

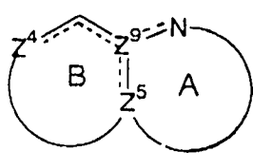
El término "inhibir" significa que un compuesto en la presente invención suprime la acción de la integrasa.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa inofensivo con respecto a la prevención y el tratamiento.

El Mejor Modo para Llevar a Cabo La Invención

El método general para la producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

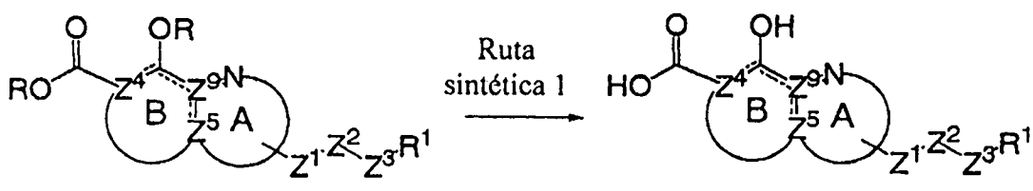
Un compuesto de la presente invención es un novedoso compuesto heteroarilo que contiene nitrógeno que tiene como la principal construcción un anillo de la fórmula:



(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado que en el anterior (1)). En la presente invención pueden ser usados varias clases de compuestos heteroarilo que contiene nitrógeno.

Por ejemplo, estos compuestos heteroarilo que contiene nitrógeno pueden ser producidos mediante el uso de sustituyentes en un compuesto que tenga un anillo (por ejemplo, anillo B) seguido por la construcción de otro anillo (por ejemplo, anillo A). Los siguientes documentos pueden ser referidos en cuanto a la síntesis orgánica general de varias clases de compuestos heteroarilo que contiene nitrógeno: (1) Alan R.Katriszly y otros,(Comprehensive Heterocyclic Chemistry) Compendio de Química Heterocíclica (2) Alan R.Katriszly y otros, Compendio de Química Heterocíclica II (3) (RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS) QUÍMICA DE COMPUESTOS DEL CARBONO DE RODD VOLUMEN IV COMPUESTOS HETEROCICLICOS. Además, pueden ser introducidos varias clases de grupos funcionales mediante el uso general de reacciones para compuestos aromáticos o reacciones especificas para cada heteroarilo.

A continuación se describen los métodos representativos para la producción de un compuesto de la presente invención. Se puede producir un compuesto de la presente invención no únicamente por los siguientes métodos, sino también por otros métodos.



Ruta sintética 1

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la fórmula B a partir de un compuesto de la fórmula A. Específicamente, es la desprotección del grupo carboxilo y el grupo hidroxi fenólico.

Se puede realizar esta ruta sintética en un solvente de reacción bajo calentamiento en presencia de trialquilsililhaluro y yoduro de metal alcalino.

Como trialquilsililhaluro, se puede utilizar trialquilsililcloruro.

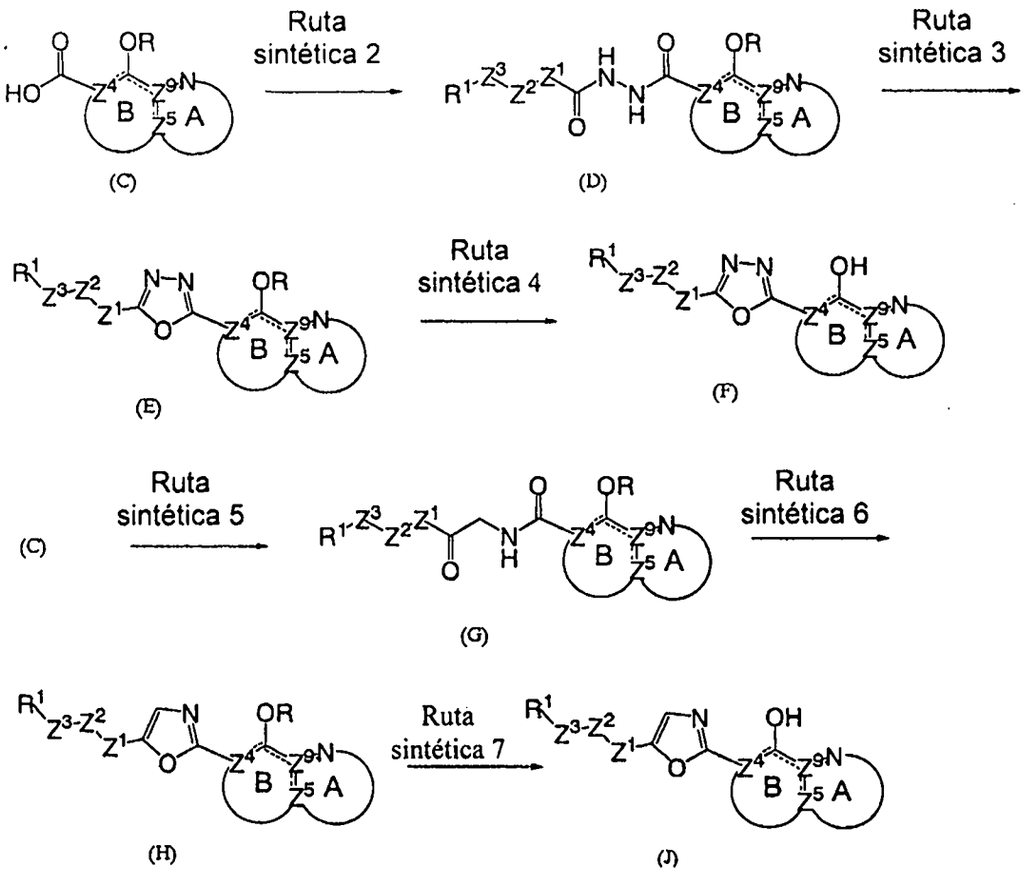
Como yoduro de metal alcalino, por ejemplo, se puede utilizar NaI ó KI

La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 100ºC. Se prefiere 70 a 90 ºC.

Como un solvente de reacción, se prefieren solventes polares. Por ejemplo se puede usar acetonitrilo.

Y esta ruta sintética se puede realizar bajo calentamiento, utilizando ácido bromhidrico/ácido acetico. Se prefiere como bromhidrico/ácido acetico, 47% de bromhidrico/ácido acetico.

Y esta ruta sintética puede ser realizada, utilizando BBr_3 a 0ºC hasta temperatura ambiente o utilizando cloruro de piridinio a 150º hasta 220ºC.



Ruta sintética 2

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (D) a partir de un compuesto de la fórmula (C). Específicamente es una reacción de transformación a partir de un ácido carboxílico a diacilhidrazina.

Se puede realizar esta ruta sintética por la reacción de ácido carboxílico y monoacil hidrazina en un solvente adecuado en presencia de un agente condensador.

Como un agente condensador se puede utilizar diciclohexilcarbodiimida o hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Si es necesario se adiciona otro reactivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida.

La temperatura de reacción es de 0 hasta 100°C. Se prefiere de 20 a 30 °C. Como un solvente de reacción, se pueden utilizar varios solventes apróticos. Es preferible tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

Ruta sintética 3

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (E) a partir de un compuesto de la fórmula (D). Específicamente es una reacción de formación a partir de diacilhidrazina a oxadiasol.

Se puede realizar esta ruta sintética por calentamiento de diazilhidrazina con oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo.

La temperatura de reacción es de 50 hasta 100°C. Se prefiere de 80 a 100°C.

Y esta ruta sintética se puede realizar utilizando dibromotrifenilfosforano en presencia de la base de trietilamina. La temperatura de reacción es de 0 hasta 100°C. Se prefiere de 0 a 30°C. Como un solvente de reacción, se prefiere diclorometano o tetrahidrofurano.

Ruta sintética 4

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (F) a partir de un compuesto de la fórmula (E).Se realiza así como la ruta sintética 1.

Ruta sintética 5

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (G) a partir de un compuesto de la fórmula (C). Específicamente es un proceso para sintetizar amida por condensación de un ácido carboxílico y α-aminocetona.

Esta ruta sintética se puede realizar por la reaccion de un ácido carboxílico y α-aminocetona en un solvente adecuado en presencia de un agente condensador adecuado.

Como un agente condensador, se puede utilizar, diciclohexilcarbodiimida o hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Si es necesario se adiciona otro reactivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida.

La temperatura de reacción es de 0 a 100ºC. Se prefiere de 20 a 30 ºC

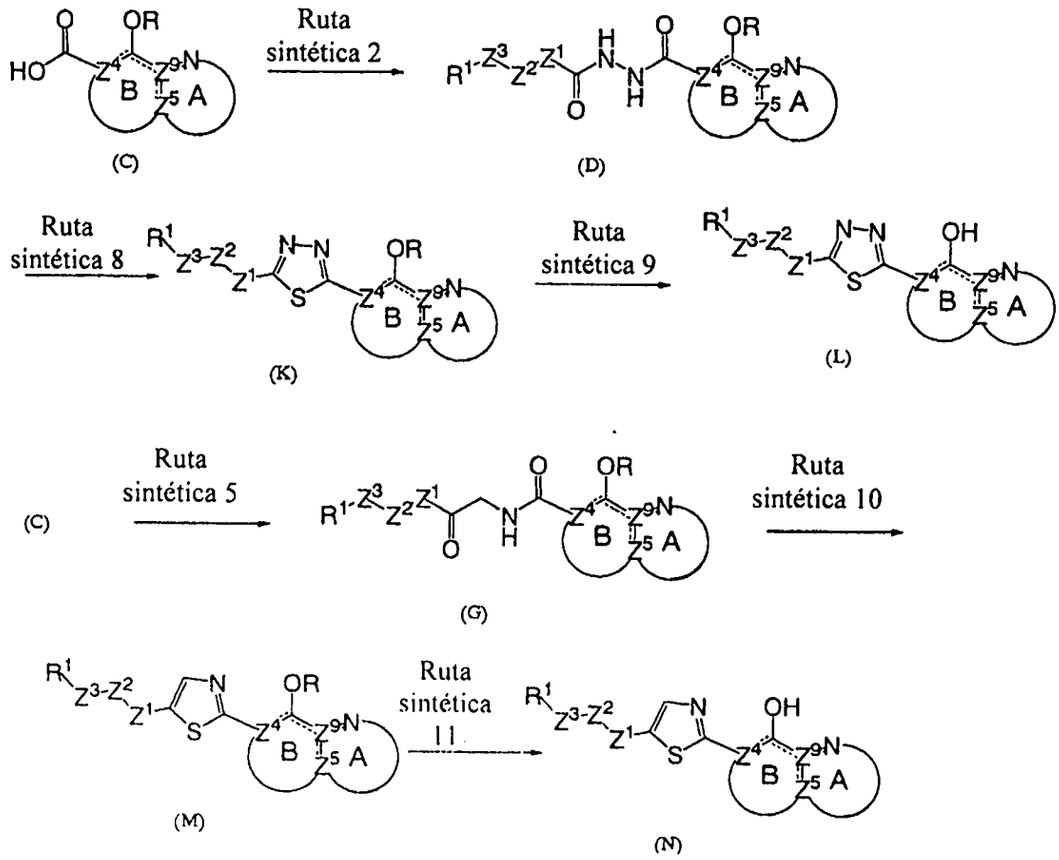
Como un solvente de reacción se pueden utilizar varios solventes apróticos. Se prefiere tetrahidrofurano o N, N-dimetilformamida.

Ruta sintética 6

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (H) a partir de un compuesto de la fórmula (G).Se realiza así como la ruta sintética 3.

Ruta sintética 7

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (J) a partir de un compuesto de la fórmula (H).Se realiza así como la ruta sintética 1



Ruta sintética 8

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (K) a partir de un compuesto de la formula (D). Específicamente, es una reacción de formación de diacilhidrazina a tiadiazol.

Esta ruta sintética se puede realizar por calentamiento de diacilhidrazina con pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawessom.

La temperatura de reacción es de 50 hasta 150°C. Se prefiere de 80 a 100°C. Como un solvente de reacción, se prefiere tolueno o tetrahidrofurano.

Ruta sintética 9

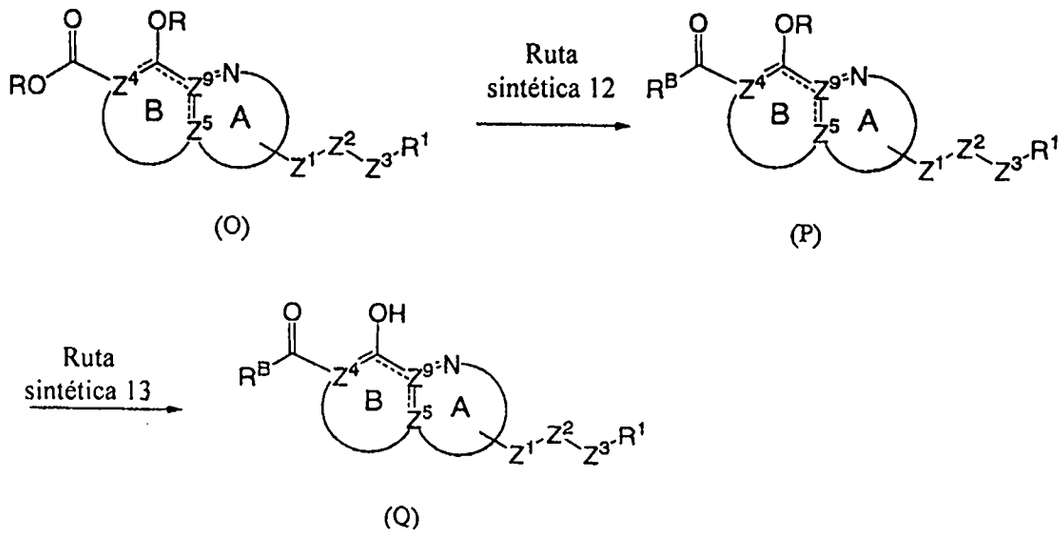
Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (L) a partir de un compuesto de la fórmula (K).Se realiza así como la ruta sintética 1

Ruta sintética 10

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (M) a partir de un compuesto de la fórmula (G).Se realiza así como la ruta sintética 8

Ruta sintética 11

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (N) a partir de un compuesto de la fórmula (M).Se realiza así como la ruta sintética 1



(O) (P) (Q)

Ruta sintética 12

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (P) a partir de un compuesto de la fórmula (O).Específicamente, es un proceso para sintetizar cetona a partir de éster.

Esta ruta sintética se realiza por la reacción de éster y un reactivo organometálico en un solvente adecuado.

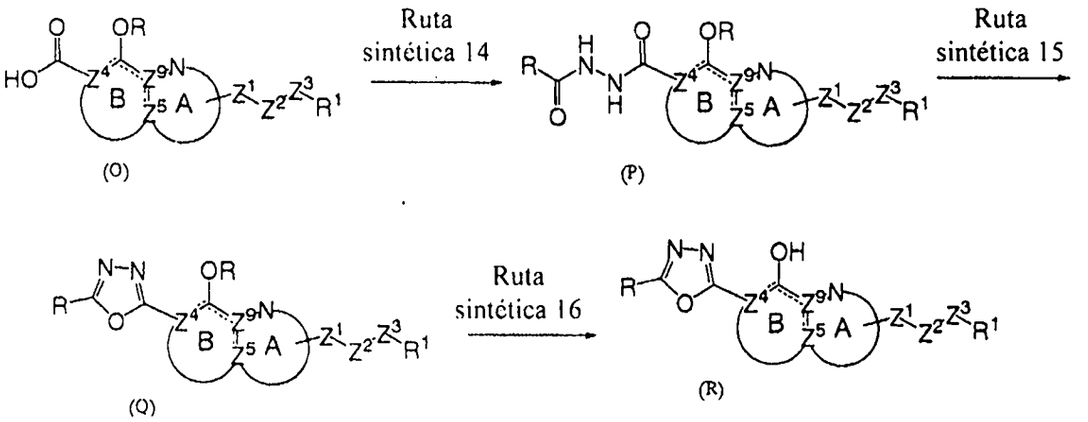
Como un reactivo organometálico, se puede utilizar alquilitio, arilitio, heteroarilitio o el reactivo de Grignard.

La temperatura de reacción es de –70°C hasta temperatura ambiente. Se prefiere de -70° hasta 0 °C.

Como un solvente de reacción, se puede utilizar solventes etéreos. Se prefiere tetrahidrofurano o dietiléter

Ruta sintética 13

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (Q) a partir de un compuesto de la fórmula (P).Se realiza así como la ruta sintética 1



Ruta sintética 14

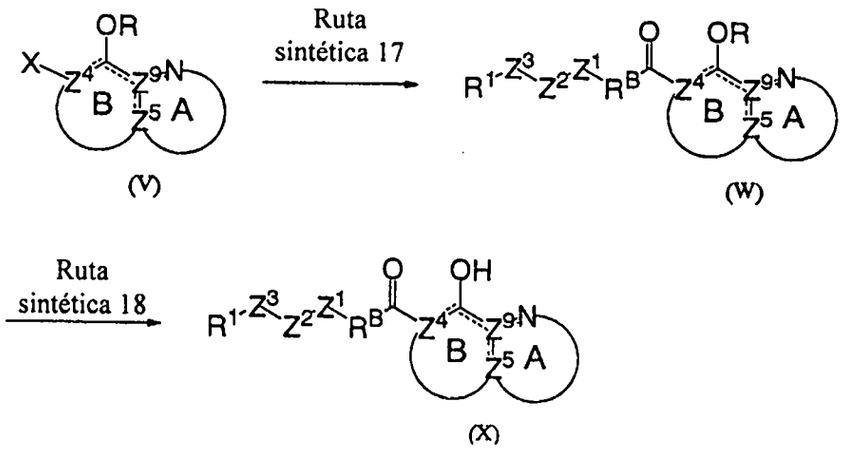
Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (S) a partir de un compuesto de la fórmula (R).Se realiza así como la ruta sintética 2.

Ruta sintética 15

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (T) a partir de un compuesto de la fórmula (S).Se realiza así como la ruta sintética 3

Ruta sintética 16

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (U) a partir de un compuesto de la fórmula (T).Se realiza así como la ruta sintética 1



(V) (W) (X)

Ruta sintética 17

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (W) a partir de un compuesto de la fórmula (V).Específicamente, es una reacción de transformación a partir de un compuesto de halogeno (X=Cl, Br o I) a un compuesto de cetona.

Esta ruta sintética se realiza por la conversión de un compuesto de halógeno (X=Cl, Br o I)a un compuesto organometálico (X=Metal) con un reactivo organometalico, seguido por la reacción con un cloruro de ácido carboxilico o un éster activo en un solvente adecuado.

Como un reactivo organometalico, se puede utilizar alquilitio o arilitio la temperatura de reacción es de –70°C a temperatura ambiente. Se prefiere de –70 a 0°C.

Como un solvente de reacción se puede utilizar solventes etéreos. Se prefiere tetrahidrofurano o dietiléter.

Ruta sintética 18

Esta ruta sintética es para producir un compuesto de la formula (X) a partir de un compuesto de la fórmula (W).Se realiza así como la ruta sintética 1

El Método para el uso del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

El compuesto de la presente invención es útil como una composición farmacéutica tal como un agente antiviral. El compuesto de la presente invención que tiene una actividad inhibitoria excelente contra la integrasa de los virus. Por lo tanto, se espera que el compuesto de la presente invención prevenga o trate varias enfermedades causadas por virus que producen integrasa para crecer en células animales infectadas, y es útil como, por ejemplo un inhibidor de integrasa contra retrovirus (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, HTLV-1, SIV o FIV), especialmente un agente anti-VIH.

El compuesto de la presente invención se puede usar en una terapia combinada con un agente anti-VIH que posee otro mecanismo inhibidor tal como un agente inhibidor de transcriptasa reversa y/o un agente inhibidor de proteasa. Dado que ningún inhibidor de integrasa no ha salido aun a la venta, el compuesto de la presente invención es util para usar en terapia de combinación con un agente inhibidor de transcriptasa y/o un agente inhibidor de proteasa.

Y se puede utilizar el compuesto de la presente invención no únicamente como una mezcla de anti-VIH si no como un agente concomitante que aumenta la actividad del otro agente anti-VIH en una terapia de mezcla.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar así como en la terapia genética que utiliza un vector de retrovirus derivado de VIH o MLV para suprimir la expansión de la infección del retrovirus sobre el teiido no objetivo.

Especialmente, en el caso que células infectadas in vitro con tal vector se devuelven al cuerpo, una administración previa del compuesto de la presente invención previene una infección innecesaria.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera oral o parenteral Para la administración oral, el compuesto de la presente invención se puede utilizar en cualquier forma de formulaciones habituales, por ejemplo formulaciones sólidas tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas; formulaciones acuosas; suspensiones oleaginosas, o soluciones tales como jarabes o elíxir. Para la administración parenteral, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como una inyección de suspensión acuosa u oleaginosa, o gotas para la nariz. En la preparación de tales formulaciones, pueden ser opcionalmente utilizados, excipientes convencionales, agentes enlazantes, lubricantes, solventes acuosos, solventes oleaginosos, agentes emulsificantes, agentes que suspenden, preservativos o estabilizadores. Y como un agente anti-VIH, se prefieren especialmente los agentes orales.

La formulación de acuerdo con la presente invención se puede fabricar mediante la combinación (por ejemplo, mezclado) de una cantidad eficaz curativa de un compuesto de la presente invención con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La formulación de la presente invención se puede fabricar con ingredientes bien conocidos y de fácil adquisición de conformidad con un método conocido.

En el caso de fabricar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se mezcla o diluye un ingrediente activo con un portador, o

ellos son contenidos en un portador en la forma de cápsula, sacheier, papel u otro contenedor. En el caso que un portador funcione como un diluyente, el portador es un sólido, semi- sólido, o material liquido, que funciona como un medio. Por consiguiente, se puede producir una formulación de acuerdo con la presente invención en la forma de tableta, pastilla, medicina en polvo, medicina intraoral, agente elixir, agente que suspende, emulsificante, agente disolvente, agente de jarabe, agente de aerosol (medio liquido en sólido), y ungüento. Tal formulación puede contener más del 10% de un compuesto activo. Se prefiere para formar un compuesto de la presente invención antes de la administración.

Puede ser utilizado cualquier portador adecuado bien conocido por aquel versado en la materia para la formulación. En tal formulación, un portador está en la forma de sólido, liquido o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, se disuelve un compuesto de la presente invención en dextrosa al 4%/solución acuosa de citrato de sodio al 0.5% para ser la concentración de 2mg/ml para inyección intravenosa. La formulación sólida incluye polvo, tableta y cápsula el portador sólido consiste de uno o más material(es), para servir como fragante, lubricante, agente disolvente, suspensión, aglutinante, tableta desintegradora o cápsula. Una tableta para la administración oral contiene un excipiente adecuado tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio y lactosa, fosfato de calcio junto con un desintegrado tal como almidón de maíz y ácido algìnico y/o un aglutinante tal como gelatina y acacia, y un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

En una medicina en polvo, un portador es un sólido finamente pulverizado, que es mezclado con ingredientes activos finamente pulverizados. En una tableta, los ingredientes activos son mezclados con un portador que

tiene polvo enlazante requerido en una proporción adecuada, y se solidifica en una forma y tamaño deseados. La medicina en polvo y la tableta contienen como un ingrediente activo aproximadamente de 1 hasta 99% en peso de los novedosos compuestos de la presente invención. El ejemplo de portadores sólidos adecuados incluye carbonato de magnesio, esterarato de magnesio, talco, azúcar,lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de baja fusión, y manteca de cacao.

Una formulación líquida de axénico contiene agente que suspende, emulsificante, agente de jarabe o agente de elíxir. Se pueden disolver los ingredientes activos o suspender en un portador farmacéuticamente aceptable tal como agua esteril, un solvente orgánico estéril o una mezcla de los mismos. Los ingredientes activos se pueden disolver de manera frecuente en un solvente orgánico adecuado tal como solución acuosa de propilen glicol. Cuando los ingredientes activos finamente pulverizados se dispersan en almidón acuoso, solución de carboximeilcelulosa sódica o aceite adecuado, se pueden preparar las otras composiciones.

Aunque una dosis apropiada del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la ruta de administración, la edad, el peso corporal, las condiciones del paciente, y la clase de enfermedad, en el caso de administración oral, la dosis diaria para un adulto puede estar entre aproximadamente 0.05-3000 mg, de manera preferible aproximadamente 0.1-1000 mg, si es necesario en divisiones. En el caso de administración parenteral, la dosis diaria para un adulto puede estar entre aproximadamente 0.01-1000 mg, de manera preferible aproximadamente 0.05-500 mg.

Ejemplo

Se muestran a continuación los ejemplos de la presente invención. Las reacciones fueron realizadas usualmente bajo atmosfera de nitrógeno, y se utilizó tamiz molecular para secar los solventes de reacción. Se secaron los extractos sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio.

(Reactivos)

n-butillitio=1.5 mol/l solución de hexano

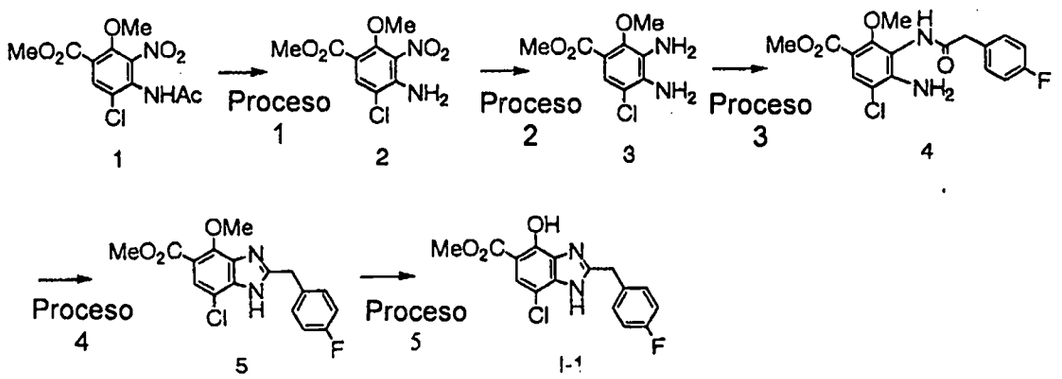
hidruro de sodio= 60% suspensión oleosa

(abreviaciones)

Et=etilo; MeOh=metanol; EtOH=etanol; DMF= N,N-dimetilformamida; THF=terahidrofurano; DMSO=dimetilsulfoxido; HOBt=1-hidroxibenzotriazol; WSCD= hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Ejemplo 1

Compuesto I-1



Proceso 1

A una solución de metanol (200 ml) de ácido 4-acetilamino-5-cloro-2-metoxi-3-nitrobenzoico 1 (20.6 g, 67.9 mmol) descrita en la literatura (Chem. Pharm. Bull. 42. 560-569 (1994)). se adicionó ácido clorhídrico 5N (60 ml) a

temperatura ambiente, y se reflujó la muestra por 14 horas. Luego se neutralizó la reacción con solución de hidróxido de sodio 2N bajo enfriamiento en hielo, se adicionó agua (100 ml) y se agitó por 30 minutos. Se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua (100 ml) para dar el compuesto 2 (11. 9 g) como cristales amarillos húmedos.

Proceso 2

Se reflujó una suspensión del compuesto 2 (11.9g) obtenida mediante el proceso 1, cloruro de amonio (1.22 g, 22.8 mmol) e hierro (10.2 g, 183 mmol) en etanol (450 ml)-agua (90 ml).se reflujó por 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y el residuo remanente se lavó con cloroformo-metanol (1:1 v/v, 500 ml). Luego el filtrado se concentró bajo presión reducida, se adicionó agua (100 ml) al residuo y el completo fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y secada sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 3 (11.6) como un aceite café oscuro.

Proceso 3

Se adicionó gota a gota una solución de cloruro de 4-flurofenilacetilo (10.9 g, 63.4 mmol) en THF (100 ml) durante 20 minutos a una solución del compuesto 3 (11.6 g) obtenida mediante el proceso 2 y trietilamina (9.20 ml, 66.0 mmol) en THF (400 ml) bajo enfriamiento en hielo. Se agitó la mezcla de reacción por 1.5 horas bajo enfriamiento en hielo y a temperatura ambiente por 1.5 horas adicionales. Después, se adicionó agua (500 ml) gota a gota a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua para dar el compuesto 4 (18.9 g) como cristales húmedos incoloros.

Proceso 4

Se reflujó una solución del compuesto 4 (18.9) obtenida mediante el proceso 3 en ácido acético (180 ml) por 1.5 horas. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, que fue recristalizado de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto 5 (12.4, 35.6 mmol), 52% de rendimiento total) como cristales café pálido.

P.f.: 151-153°C.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.92 (3H, s), 4.23 (3H, brs), 4.29 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.74 (2H, m).

Proceso 5

Se adicionó gota a gota tricloruro de boro (en tolueno 2M, 0.625 ml, 1.25 mmol) a una solución del compuesto 5 (174 mg, 0.500 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo enfriamiento en hielo, y se agitó la mezcla por 1.5 horas. La reacción se enfrió con agua (5 ml), y el total fue neutralizado con amoniaco 28%. Se extrajo la mezcla con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, que fue recristalizado de etanol-hexano para dar el compuesto I-1 (36.0 mg, 22%) como cristales incoloros.

P.f.: 257-260°C Solvente de recristalización: etanol-hexano

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3$

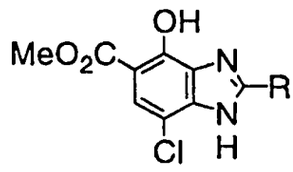
Calc. (%): C, 57.41; H, 3.61; N, 8.37; Cl, 10.59; F, 5.57.

Encont. (%):C, 57.20; H, 3.50; N, 8.31; Cl, 10.50; F, 5.57

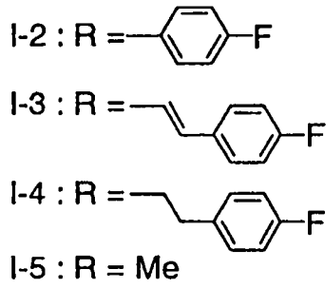
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (1H, s).

IR (KBr): 3431, 1672cm^{-1}.

Los compuestos I-2 - I-5 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 1.



I-2 ~ I-5



I-5 : R = Me

Compuesto I-2

P.f.: 250-251°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.5}(etanol)_{0.6}$

Calc. (%): C, 54.45; H, 4.12; N, 7.84; Cl, 9.92; F, 5.32.

Encont. (%):C, 54.45; H, 3.94; N, 7.92; Cl, 9.83; F, 5.21

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.94 (3H, s), 7.42 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.36 (2H, m), 11.18 (1H, brs).

IR (KBr): 3408, 1672cm^{-1}.

Compuesto I-3

P.f.: 203-206°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}(etanol)_{0.4}$

Calc. (%): C, 57.69; H, 4.08; N, 7.56; Cl, 9.57; F, 5.13.

Encont. (%):C, 57.72; H, 3.80; N, 7.66; Cl, 9.40; F,4.98

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.93 (3H, s), 7.18 (1H, d, J= 16.5 Hz), 7.29 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=16.5 Hz).

IR (KBr): 3323, 1672cm^{-1}.

Compuesto I-4

P.f.: 192-194°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3(HCl)_{1.0}$

Calc. (%): C, 53.00; H, 3.92; N, 7.27; Cl, 18.41; F, 4.93.

Encont. (%):C, 52.96; H, 3.83; N, 7.33; Cl, 17.76; F, 4.68.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.10-3.28 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.12 (2H, m), 7.30 (2H, m), 11.14 (1H, brs).

IR (KBr): 3421, 1685cm^{-1}.

Compuesto I-5

P.f.: 259-261°C (desc.) Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{10}H_9ClN_2O_3(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 49.54; H, 3.82; N, 11.55; Cl, 14.62.

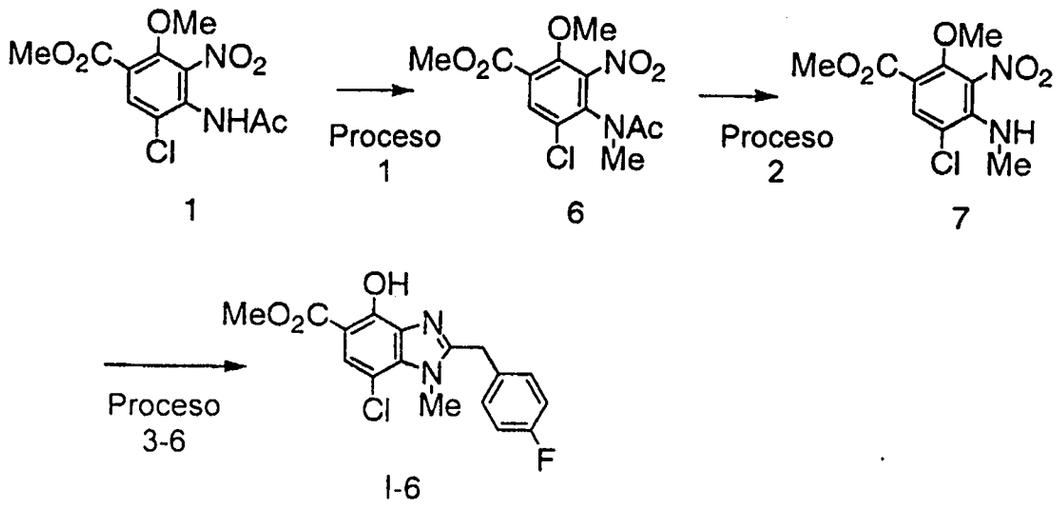
Encont. (%):C, 49.67; H, 3.74; N,11.56; Cl, 14.32;

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.52 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.53 (1H, s), 11.02 (1H, brs). 13.24 (1H, brs).

IR (KBr): 3419, 1672cm^{-1}.

Ejemplo 2

Compuesto I-6



Proceso 1

Se adicionó hidruro de sodio (60%, 0.42 g, 10.5 mmol) durante 5 minutos a una solución del compuesto 1 (3.03g, 10.0 mmol) en DMF (40 ml) bajo enfriamiento en hielo, y se agitó la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó yoduro de metilo (0.685 ml, 11.0 mmol) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo y el completo se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción a pH 3 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento en hielo. Se adicionó agua (50 ml) al completo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y secada sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 6 como un aceite café oscuro.

Proceso 2

Se adicionó metoxido de sodio (solución de metanol al 28%, 3 ml) a una solución del compuesto crudo 6 obtenido mediante el proceso 1 en metanol (3 ml), y la mezcla se reflujó por 2 horas. La mezcla de reacción se virtió en ácido clorhídrico 1N (20 ml) bajo enfriemiento en hielo, y el completo se estrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y secada sobre sulfato de sodio. El producto crudo se obtuvo por evaporación bajo presión reducida y sujeto a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida. El residuo cristalino fue recristalizado de acetato de etilo-hexano. Se obtuvo el compuesto 7 (1.02g, 3.71 mmol, 37%) como cristales amarillos.

Proceso 3-6

El compuesto I-6 se sintetizó del mismo modoque el proceso 2-5 del ejemplo 1.

P.f.: 198-201°C Solvente de recristalización: etanol-diisopropil eter

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

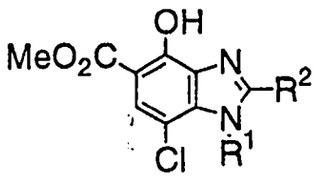
Calc. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45.

Encont. (%):C, 58.29; H, 4.03; N,7.98; Cl, 10.02; F, 5.21.

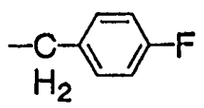
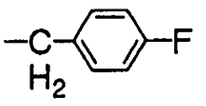
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.32 (2H,m), 11.10 (1H, brs).

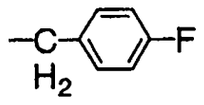
IR (KBr): 3419, 1670cm^{-1}.

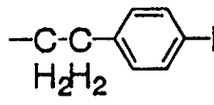
Los compuestos I-7 - I-9 se sintetizaron de la misma manera que los procesos 2-5 del Ejemplo 2.



I-7 ~ I-9

I-7: R^1 =  , R^2 = 

I-8 : R^1 =  , R^2 = H

I-9 : R^1 =  , R^2 = H

Compuesto I-7

P.f.: 192.195°C Solvente de recristalización: acetato de etilo-hexano

Análisis elemental para $C_{23}H_{17}ClF_2N_2O_3$

Calc. (%): C, 62.38; H, 3.87; N, 6.33; Cl, 8.01; F, 8.58.

Encont. (%):C, 62.32; H, 4.05; N, 6.23; Cl, 7.80; F, 8.35.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.03 (2H,m), 7.07 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.55 (1H,s), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1691cm^{-1}.

Compuesto I-8

P.f.: 156-159°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H2O)_{0.3}$

Calc. (%): C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59

Encont. (%):C, 56.75; H, 3.83; N, 8.27; Cl, 10.11; F, 5.35.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.90 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.17 (4H, d, J= 7.2Hz), 7.57 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.20 (1H, brs).

IR (KBr): 3410, 1674cm^{-1}.

Compuesto I-9

P.f.: 205-207°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

Calc. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45

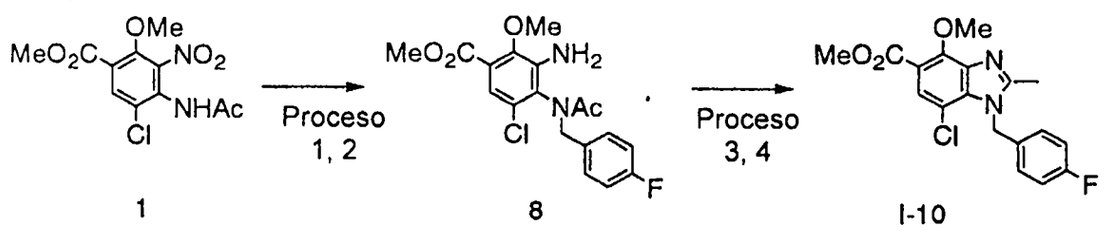
Encont. (%):C, 58.42; H, 4.15; N, 8.05; Cl, 9.76; F, 5.21.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.12 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.70 (2H,t, J= 7.4 Hz), 7.10 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s), 11.18 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1674cm^{-1}.

Ejemplo 3

Compuesto I-10



Proceso 1-4

El compuesto I-10 se sintetizó de manera similar al proceso 1 del ejemplo 2 y los procesos 2, 4, 5 del Ejemplo 1.

P.f.: 168-170°C Solvente de recristalización: metanol-isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$

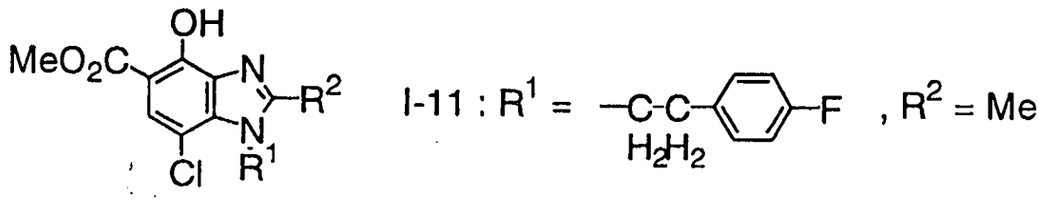
Calc. (%): C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03; Cl, 10.17; F, 5.45

Encont. (%):C, 58.47; H, 3.97; N, 8.08; Cl, 9.90; F, 5.19.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.54 (1H, s), 11.10 (1H, brs).

IR (KBr): 3417, 1699cm^{-1}.

El compuesto I-11 se sintetizó de manera similar al Ejemplo 3.



I-11

Compuesto I-11

P.f.: 185-187°C Solvente de recristalización: acetato de etilo- hexano

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3$

Calc. (%): C, 59.59; H, 4.45; N, 7.72; Cl, 9.77; F, 5.24.

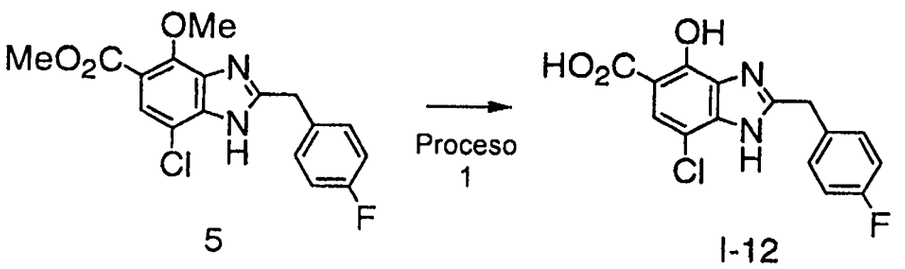
Encont. (%):C, 59.59; H, 4.40; N, 7.70; Cl, 9.43; F, 5.06.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.25 (3H, s), 3.10 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.98 (3H, s), 4.59 (2H, t, J= 7.3 Hz), 6.98 (4H, d, J= 6.9 Hz), 7.69 (1H, s), 11.26 (1H, brs).

IR (KBr): 3419, 1674cm^{-1}.

Ejemplo 4

Compuesto I-12



Proceso 1

Se adicionó clorotrimetilsilano (0.295 ml, 2.32 mmol) a una suspensión del compuesto 5 (101 mg, 0.289 mmol) y yoduro de sodio (351 mg, 2.34 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml) a temperatura ambiente, y se reflujó la mezca por 48 horas. Se adicionó agua (5 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y el completo se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con agua (5 ml), solución de tiosulfato de sodio al 10% (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un residuo por evaporación bajo presión reducida que se disolvió en solución de hidróxido de sodio 1N, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se adicionó agua (100 ml). Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto I-12 (74.9 mg, 0.234 mmol, 81%) como un polvo café pálido.

Análisis elemental para $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.4}$

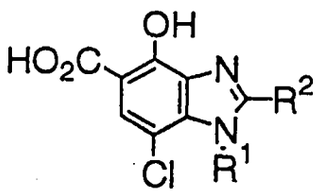
Calc. (%): C, 54.94; H, 3.32; N, 8.54; Cl, 10.81; F, 5.79.

Encont. (%):C, 54.69; H, 3.32; N, 8.94; Cl, 11.15; F, 5.57.

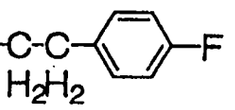
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.20 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, s).

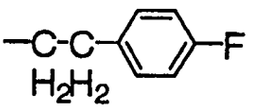
IR (KBr): 3427, 1630 cm^{-1}.

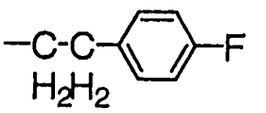
Los compuestos I-13- I-16 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4.



I-13 ~ I-16

I-13: $R^1 = H$, $R^2 =$ 

I-14 : $R^1 =$  , $R^2 = H$

I-15 : $R_1 =$  , $R^2 = Me$

I-16 : $R^1 = H$, $R^2 = Me$

Compuesto I-13

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.3}$

Calc. (%): C, 56.50; H, 3.73; N, 8.24; Cl, 10.42; F, 5.59.

Encont. (%):C, 56.42; H, 3.68; N, 8.33; Cl, 10.63; F, 5.41.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.13 (4H, s), 7.11 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.55 (1H, s).

IR (KBr): 3423, 1631 cm^{-1}.

Compuesto I-14

P.f.: 237-239°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 56.80; H, 3.69; N, 8.28; Cl, 10.48; F, 5.62.

Encont. (%):C, 56.74; H, 3.62; N, 8.33; Cl, 10.11; F, 5.40.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.12 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.70 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.10 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr): 3421, 1697 cm^{-1}.

Compuesto I-15

P. f.:244-245°C

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3(H_2O)_{1.4}$

Calc. (%): C, 54.60; H, 4.53; N, 7.49; Cl, 9.48; F, 5.08.

Encont. (%):C, 54.66; H,4.14; N,7.54; Cl, 9.23; F, 4.96.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.55 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.07- 7.20 (4H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3421, 1660 cm^{-1}.

Compuesto I-16

P. f.: 267-270°C. Solvente de recristalización: etanol.

Análisis elemental para $C_9H_7ClN_2O_3(NH_3)(H_2O)_{0.15}$

Calc. (%): C, 43.88; H, 4.21; N, 17.06; Cl, 14.39.

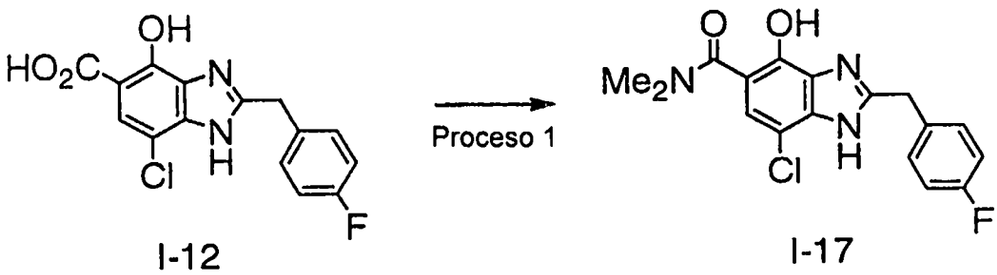
Encont. (%):C, 44.15; H,4.05; N,16.70; Cl, 14.12.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.44 (3H, s), 7.40 (1H, s).

IR (KBr): 1645 cm^{-1}.

Ejemplo 5

Compuesto I-17



I-12 I-17

Proceso 1

Se adicionó hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminoproopil)carbodiimida (49.4 mg, 0.258 mmol) a una suspensión del compuesto I-12 (67.2 mg, 0.210

mmol), 1-hidroxibenzotriazol (35.4 mg, 0.262 mmol), N-metilmorfolina (0.070 ml, 0.64 mmol) e hidrocloruro de dimetilamina (53.6 mg, 0.657 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla por horas. Se adicionó agua (5 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo y el completo se extrajo con dietil eter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sultado de sodio. El residuo cristalino obtenido por evaporación bajo presión reducida fue recristalizado de etanol-diisopropil éter para dar el compuesto I-17 (19.4 mg, 0.0558 mmol, 27%) como cristales incoloros.

P. f.: 253-257°C. Solvente de recristalización: etanol-diisopropil éter.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$

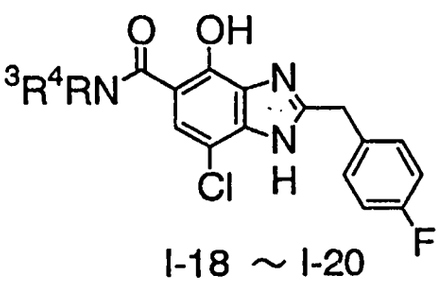
Calc. (%): C, 58.41; H, 4.38; N, 12.02; Cl, 10.14; F, 5.43.

Encont. (%):C, 58.25; H,4.28; N,11.98; Cl, 10.08; F,5.18.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m).

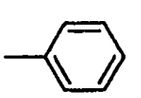
IR (KBr): 3425, 1603 cm^{-1}.

Los compuestos I-18 – I-20 se sintetizaron del mismo modo en el el Ejemplo 5.



I-18 ~ I-20

I-18: R^3 = Me, R^4 = H

I-19 : R^3 =  , R^4 = H

I-20 : R^3R^4N = 

Compuesto I-18

P. f.: 287-291°C. Solvente de recristalización: metanol.

Análisis elemental para $C_{16}H_{13}ClFN_3O_2(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 57.27; H, 3.97; N, 12.52; Cl, 10.57; F, 5.66.

Encont. (%):C, 57.19; H,3.89; N,12.35; Cl, 10.28; F,5.38.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.82 (3H, d, J= 4.8 Hz), 4.17 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.72 (1H, s).

IR (KBr): 3386, 1604 cm^{-1}.

Compuesto I-19

P. f.: 184-186°C. Solvente de recristalización: metanol-diisopropil éter.

Análisis elemental para $C_{21}H_{15}ClFN_3O_2(HCl)_{1.0}(H_2O)_{0.3}$

Calc. (%): C, 57.63; H, 3.82; N, 9.60; Cl, 16.20; F, 4.34.

Encont. (%):C, 57.60; H,3.81; N,9.89; Cl, 15.95; F,4.29.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.32 (2H, s), 7.14-7.24 (3H, m), 7.39 (2H, d, J= 7.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.3972 (2H, d, J= 7.8 Hz), 8.17 (1H, s), 10.53 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1601 cm^{-1}.

Compuesto I-20

P. f.: 268-272°C (desc.). Solvente de recristalización: metanol-THF-diisopropil éter.

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$

Calc. (%): C, 61.05; H, 4.58; N, 11.24; Cl, 9.48; F, 5.08.

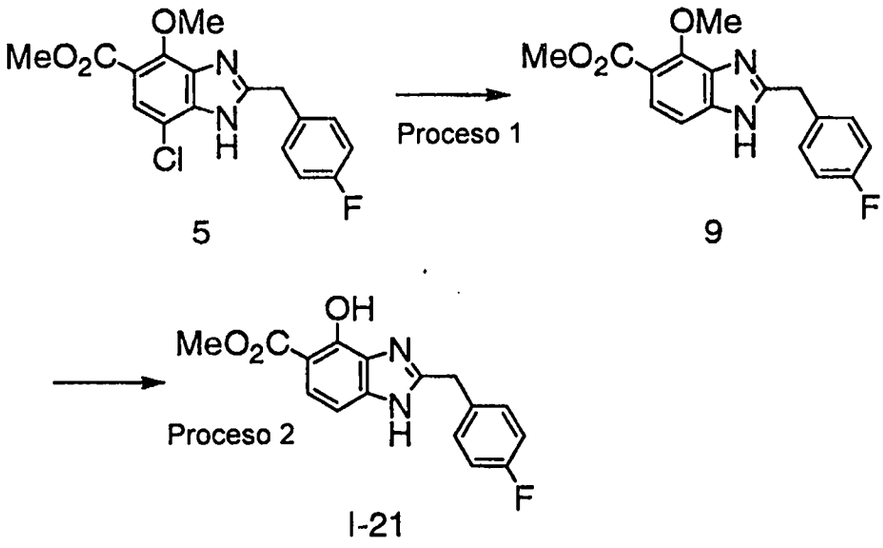
Encont. (%):C, 60.82; H,4.49; N,11.23; Cl, 9.36; F, 4.84.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.80-1.87 (4H, m), 3.25-3.56 (4H, m), 4.19 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.07-7.22 (3H, m), 7.38 (2H, m), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr): 3425, 1591 cm^{-1}.

Ejemplo 6

Compuesto I-21



Proceso 1

Se agitó una suspensión del compuesto 5 (2.50 g, 7.17 mmol), carbono paladio 10% /499 mg) y trietilamina (10 ml) en metanol bajo una atmósfera de 4 atm de hidrógeno por 15 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó a presión reducida y se sujeto a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (1:1 v/v) bajo presión reducida. El residuo cristalino fue recristalizado de acetato de etilo-hexano-diidopropil éter para dar el compuesto 9 (2.18 g, 6.93 mmol, 97%) como cristales incoloros.

Proceso 2

El compuesto I-2 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 5 del Ejemplo 1.

P. f.: 199-201°C. Solvente de recristalización: etanol-diisopropil éter.

Análisis elemental para $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{1.0}$

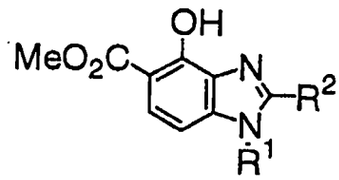
Calc. (%): C, 57.07; H, 4.19; N, 8.32; Cl, 10.53; F, 5.64.

Encont. (%):C, 56.90; H,4.21; N,8.45; Cl, 10.29; F,5.68.

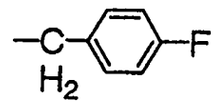
NMR (DMSO-d_6) δ: 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d, J= 8.7 HZ), 7.51 (2H, m), 7.81 (1H, d, J= 8.7Hz), 11.29 (1H, brs).

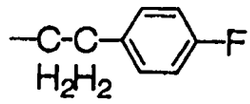
IR (KBr): 3417, 1678 cm^{-1}.

Los compuestos I-22 y I-23 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 6.



I-22 ~ I-23

I-22 : R^1 =  , R^2 = Me

I-23 : R^1 = H, R^2 = 

Compuesto I-22

P. f.: 202-204°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}FN_2O_3(HCl)_{0.1}$

Calc. (%): C, 64.22; H, 4.79; N, 8.81; Cl, 1.11; F, 5.98.

Encont. (%):C, 64.53; H,4.72; N,8.80; Cl, 1.09; F,5.75.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.08 (1H, d, J= 8.7 HZ), 7.17 (4H, d, J= 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J= 8.7 Hz), 11.27 (1H, brs).

IR (KBr): 3417, 1666 cm^{-1}.

Compuesto I-23

P. f.: 222-225°C. Solvente de recristalización: etanol.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}FN_2O_3(HCl)_{1.0}$

Calc. (%): C, 58.21; H, 4.60; N, 7.99; Cl, 10.11; F, 5.42.

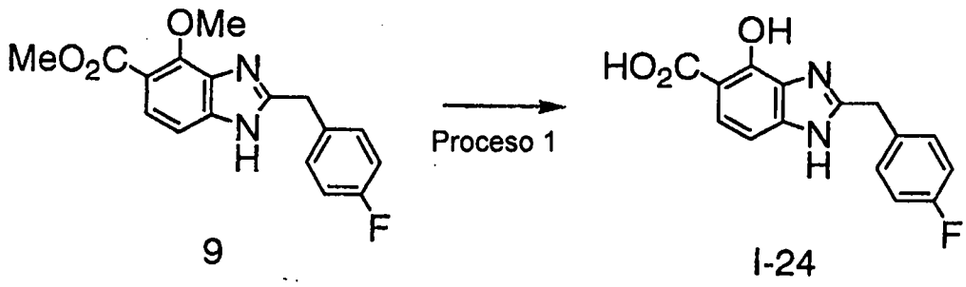
Encont. (%):C, 58.03; H,4.49; N,8.02; Cl, 9.83; F,5.20.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.21 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.37 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.95 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.27 (1H, d, J= 8.6 HZ), 7.29 (2H, m), 7.83 (1H, d, J= 8.6 Hz), 11.28 (1H, brs).

IR (KBr): 3423, 1684 cm^{-1}.

Ejemplo 7

Compuesto I-24



9 I-24

Proceso 1

El compuesto I-24 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 4.

Análisis elemental para $C_{15}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$

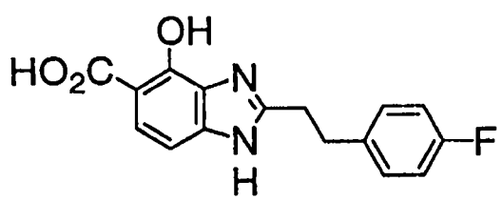
Calc. (%): C, 61.02; H, 4.10; N, 9.49; F, 6.43.

Encont. (%):C, 61.26; H, 3.83; N, 9.56; F,6.05.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.21 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.59 (1H, d, J= 8.6 HZ).

IR (KBr): 3431, 1631 cm^{-1}.

El compuesto I-25 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 7.



I-25

P.f.: 152-155°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{13}FN_2O_3(HCl)_{0.2}(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 61.76; H, 4.41; N, 9.00; Cl, 2.28; F, 6.11.

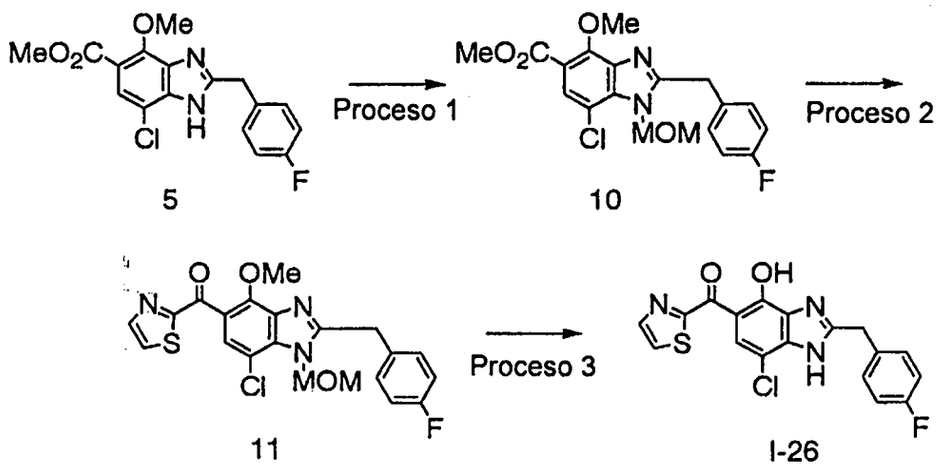
Encont. (%):C, 61.64; H, 4.38; N, 9.04; Cl, 1.89; F,5.85.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.07-3.23 (4H, m), 6.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.63 (1H, d, J= 8.4 HZ).

IR (KBr): 3421, 1631 cm^{-1}.

Ejemplo 8

Compuesto I-26



Se adicionó gota a gota una solución del compuesto 5 (900 mg, 2.58 mmol) en DMF-THF (1:2 v/v, 3ml) a una solución de hidruro de sodio (60%, 130 mg, 3.36 mmol) en THF bajo enfriamiento en hielo, y se agitó la mezcla por 45 minutos. Se adicionó agua (10 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino que se obtuvo por evaporacilón bajo presión reducida se tritutó con diidopropil eter-hexano para dar el compuesto 10 como una mezcla de

regioisómeros (384 mg, 2.28 mmol, 88%) como cristales incoloros.

Proceso 2

Se adicionó gota a gota 2-bromotiazol (0.0413 ml, 0.458 mmol) a una solucilón de n-butillitio (1.50 M en hexano, 0.305 ml, 0.458 mmol) en dietil eter a –78°C, y se agitó la mezcla por 20 minutos. Se adicionó una solución del compuesto 10 (151 mg, 0.383 mmol) en THF- dietil éter (4:1 v/v, 2.5 ml) a la mezcla de reacción, y el completo se agitó por 30 minutos. La muestra se enfrió con solución saturada de cloruruo de amonio (2 ml) y agua bajo enfriamiento en hielo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 11 como un aceite café oscuro.

Proceso 3

Se adicionó ácido bromhídrico al 47% (4 ml) a una solución del crudo 11 en ácido acético (1.5 ml), y se reflujó la mezcla por 1.5 horas. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de hidróxido de sodio 5N bajo enfriamiento en hielo, se adicionó agua a la mezcla. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y recristalizaron de metanol para dar el compuesto I-26 (46.3 mg, 1.19 mmol, 31%) como cristales amarillos.

P.f.: 137-139°C. solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{11}ClFN_3O_2S(H_2O)_{1.3}$

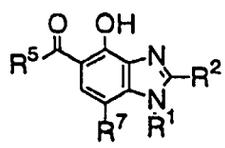
Calc. (%): C, 52.57; H, 3.33; N, 10.22; Cl, 8.62; F, 4.62; S, 7.80.

Encont. (%):C, 52.47; H, 3.01; N, 9.96; Cl, 8.72; F,4.60; S, 7.84.

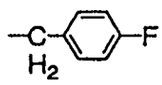
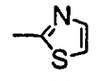
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.23 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.33 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.35 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.92 (1H, s), 13.33 (1H, brs).

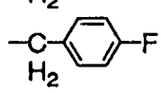
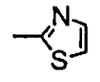
IR (KBr): 3429, 1631 cm^{-1}

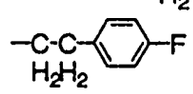
Los compuestos I-27 – I-31 se sintetizaron de la misma manera que ne le Ejemplo 8.

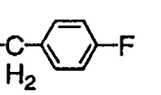
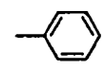


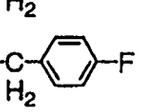
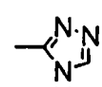
I-27 ~ I-31

I-27: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = H

I-28: R^1 = Me , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = Cl

I-29: R^1 =  , R^2 = Me , R^5 =  , R^7 = Cl

I-30: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = H

I-31: R^1 = H , R^2 =  , R^5 =  , R^7 = Cl

Compuesto I-27

P.f.: 239-240°C. solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{12}FN_3O_2S(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 60.87; H, 3.46; N, 11.83; F, 5.35; S, 9.03.

Encont. (%):C, 60.76; H, 3.36; N, 11.77; F,5.10; S, 9.00.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.20 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.18 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.39 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J= 2.9 Hz), 8.87 (1H, d, J= 2.9 Hz), 13.06 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1637 cm^{-1}.

Compuesto I-28

P.f.: 258-261°C. solvente de recristalización: metanol- THF-acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{13}ClFN_3O_2S$

Calc. (%): C, 56.79; H, 3.26; N, 10.46; Cl, 8.82; F, 4.73; S, 7.98.

Encont. (%):C, 56.62; H, 3.18; N, 10.37; Cl, 8.77; F,4.60; S, 7.83.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.98 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.13 (2H, m),7.34 (2H, m), 8.29-

8.36 (2H, m), 8.86 (1H, s), 12.90 (1H, brs).

IR (KBr): 3433, 1639 cm^{-1}.

Compuesto I-29

P.f.: 208-211°C. solvente de recristalización: acetato de etilo-hexano

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2S$

Calc. (%): C, 57.76; H, 3.64; N, 10.10; Cl, 8.52; F, 4.57; S, 7.71.

Encont. (%): C, 57.61; H, 3.48; N, 10.01; Cl, 8.22; F,4.39; S, 7.51.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.32 (3H, s), 3.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.62 (2H,d, J= 7.4 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 8.31 (1H,d, J= 3.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.83 (1H, s), 12.78 (1H, brs).

IR (KBr): 3433, 1643 cm^{-1}.

Compuesto I-30

P.f.: 189-192°C. solvente de recristalización: metanol-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{21}H_{15}FN_2O_2(HBr)_{1.0}$

Calc. (%): C, 59.03; H, 3.77; N, 6.56; Br, 18.70; F, 4.45.

Encont. (%):C, 58.85; H, 3.65; N, 6.68; Br, 19.09; F,4.38.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.44 (2H, s), 7.20-7.29 (3H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1658 cm^{-1}.

Compuesto I-31

P.f.: 287-289°C (desc.) solvente de recristalización: metanol-THF

Análisis elemental para $C_{17}H_{11}ClFN_5O_2(HBr)_{0.15}(H_20)_{0.5}$

Calc. (%): C, 51.97; H, 3.12; N, 17.82; Br, 3.05; Cl, 9.02; F, 4.84.

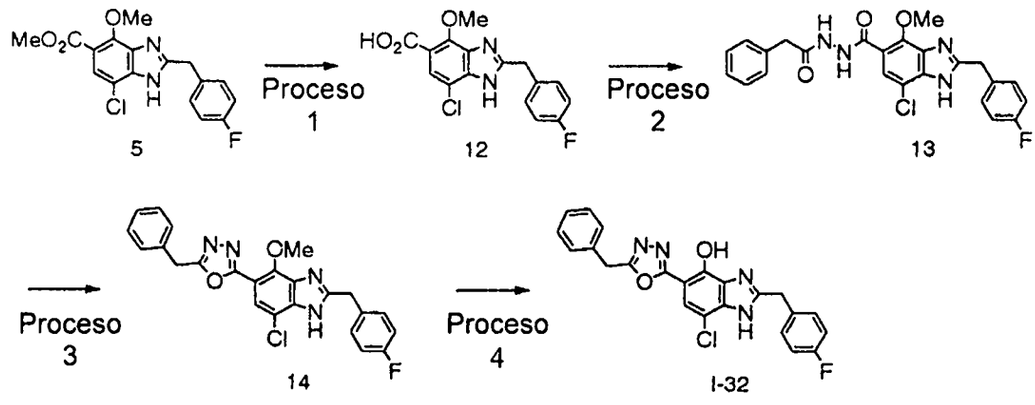
Encont. (%):C, 52.07; H, 3.24; N, 17.56; Br, 2.94; Cl, 8.78; F,4.69.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.24 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, brs), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3440, 1649 cm^{-1}.

Ejemplo 9

Compuesto I-32



Procesos 1

Se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N a una solución del compuesto 5 (1.36 g, 3.90 mmol) en etanol a temperatura ambiente, y se reflujó la mezcla por 3.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento en hielo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino fue rcristalizado de acetato de etilo-metanol-hexano para dar el compuesto 12 (1.06 g, 3.17 mmol, 81%) como cristales incoloros.

P.f.: 201-205°C.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.93 (3H, brs), 4.22 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.53 (1H, s).

Proceso 2

Se adicionó hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (291 mg, 1.52 mmol) a una suspensión del compuesto 12 (337 mg, 1.01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (207 mg, 1.53 mmol) e hidracina fenilacética (234 mg, 1.53 mmol) en Thf (3 ml) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla por 5.5 horas. Después, la reacción fue enfriada con agua (15 ml) bajo enfriamiento en hielo, se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dae el compuesto crudp 13 (470 mg) como cristales incoloros.

Proceso 3

Se reflujó una muestra del producto crudo 13 (401 mg) y oxicloruro de fósforo (4 ml) por 2 horas. Se retiró un exceso de oxicloruro de fósforo bajo presión reducida, dio el residuo, al que se adicionó agua helada y se neutralizó con amoníaco al 28%. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y secado al vacío para dar el compuesto crudo 14 (251 mg) como cristales incoloros.

Proceso 4

El compuesto I-32 se sintetizó de manera similar al proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 169-172°C Solvente de recristalización: acetato de etilo-diisopropil éter.

Análisis elemental para $C_{23}H_{16}ClFN_4O_2(H_20)_{0.3}$

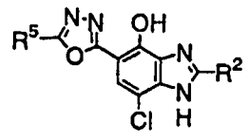
Calc. (%): C, 62.75; H, 3.80; N, 12.73; Cl, 8.05; F, 4.32.

Encont. (%):C, 62.72; H, 3.69; N, 12.79; Cl, 7.62; F,4.16.

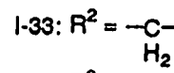
NMR (DMSO-d_6) δ: 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.26-7.55 (8H, m), .

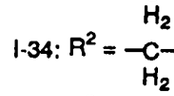
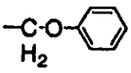
IR (KBr): 3411 cm^{-1}.

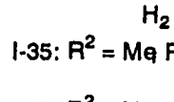
Los compuestos I-33--I-50 se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo 9.



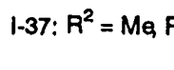
I-33 ~ I-50

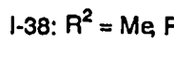
I-33: R^2 =  , R^5 = Me

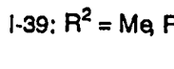
I-34: R^2 =  , R^5 = 

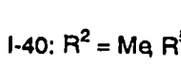
I-35: R^2 = Me, R^5 = 

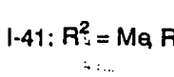
I-36: R^2 = Me, R^5 = Me

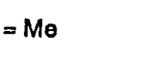
I-37: R^2 = Me, R^5 = 

I-38: R^2 = Me, R^5 = 

I-39: R^2 = Me, R^5 = 

I-40: R^2 = Me, R^5 = 

I-41: R^2 = Me, R^5 = 

I-42: R^2 = H, R^5 = 

I-43: R^2 = , R^5 =

I-44: R^2 = Me, R^5 =

I-45: R^2 = Me, R^5 = 

I-46: R^2 = Me, R^5 =

I-47: R^2 = Me, R^5 = 

I-48: R^2 = Me, R^5 = 

I-49: R^2 = Me, R^5 = 

I-50: R^2 = Me, R^5 =

Compuesto I-33

P.f.: 206-208°C Solvente de recristalización: isopropanol.

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(isopropanol)_{0.1}(H_20)_{0.2}$

Calc. (%): C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16

Encont. (%):C, 56.48;H, 3.46; N, 15.13; Cl, 9.28; F,4.92

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.66 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.31(2H, m),7.60 (1H, s).

IR (KBr): 3429 cm^{-1}.

Compuesto I-34

P.f.: 180-182°C Solvente de recristalización: isopropanol.

Análisis elemental para $C_{23}H_{16}ClFN_4O_3(HCl)_{0.1}(H_20)_{0.3}$

Calc. (%): C, 60.07; H, 3.66; N, 12.18; Cl, 8.48; F, 4.13

Encont. (%): C, 60.10; H, 3.36; N, 12.35; Cl, 8.54; F,3.98

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.35 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.99-7.11 (3H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Compuesto I-35

P.f.: 255-257°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}ClN_4O_2(etanol)_{0.2}$

Calc. (%): C, 59.71; H, 4.09; N, 16.01; Cl, 10.13

Encont. (%):C, 59.44; H, 3.96; N, 16.18; Cl, 9.98;

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.27-7.50 (6H, m), 10.55 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr): 3410 cm^{-1}.

Compuesto I-36

P.f.: 262-265°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{11}H_9ClN_4O_2$

Calc. (%): C, 49.92; H, 3.43; N, 21.17; Cl, 13.40

Encont. (%):C, 49.68; H, 3.38; N, 21.00; Cl, 13.32.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.50 (1H, s), 10.50 (1H, brs), 12.94 (1H, brs).

IR (KBr): 3421 cm^{-1}.

Compuesto I-37

P.f.: 266-268°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}ClN_4O_3(H_2O)_{0.6}$

Calc. (%): C, 55.55; H, 3.89, N, 15.24; Cl, 9.64

Encont. (%):C, 55.63; H, 3.77; N, 15.08; Cl, 9.60.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.55 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.03 (1H, m) 7.14 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.54 (1H, brs). 10.48 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

IR (KBr): 3384 cm^{-1}.

Compuesto I-38

P.f. >300°C Solvente de recristalización: cloroformo-metanol

Análisis elemental para $C_{16}H_{11}ClN_4O_2(H_2O)_{0.4}$

Calc. (%): C, 57.55; H, 3.56, N, 16.78; Cl, 10.62.

Encont. (%):C, 57.30; H, 3.76; N, 16.67; Cl, 10.86.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.56 (3H, s), 7.60-7.71 (3H, m), 7.78 (1H, s) 8.13-8.24 (2H, m), 10.59 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

IR (KBr): 3415 cm^{-1}

Compuesto I-39

P.f.: 247-249°C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2$

Calc. (%): C, 56.91; H, 3.37; N, 15.62; Cl, 9.88; F, 5.30.

Encont. (%):C, 56.76; H, 3.42; N, 15.58; Cl, 10.16; F, 5.08.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.21 (2H, m) 7.42-7.53 (3H, m), 10.61 (1H, brs), 12.95 (1H, brs).

IR (KBr): 3338 cm^{-1}

Compuesto I-40

P.f.: >300ºC Solvente de recristalización: cloroformo-metanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{12}ClFN_4O_2(CHCl_3)_{0.3}(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 52.89; H, 3.23; N, 13.48; Cl, 16.21; F, 4.57.

Encont. (%):C, 52.56; H, 3.13; N, 13.41; Cl, 16.54; F, 4.37.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.55 (3H, s), 7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, *J*= 16.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.70-7.98 (3H, m), 10.60 (1H, brs), 13.01 (1H, brs).

IR (KBr): 3367 cm^{-1}

Compuesto I-41

P.f.: 175-177ºC Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}ClFN_4O_2$

Calc. (%): C, 57.99; H, 3.79; N, 15.03; Cl, 9.51; F, 5.10.

Encont. (%):C, 57.88; H, 3.76; N, 14.99; Cl, 9.12; F, 5.07.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 3.12 (2H, t, *J*= 7.4 Hz), 3.27 (2H, t, *J*= 7.4 Hz), 7.12 (2H, m), 7.36 (2H,m), 7.50 (1H, s), 10.55 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

IR (KBr): 3423 cm^{-1}

Compuesto I-42

P.f.: 250-253ºC Solvente de recristalización: cloroformo-metanol

Análisis elemental para $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(S)_{0.75}(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 50.87; H, 2.93; N, 14.83; Cl, 9.38; F, 5.03; S, 6.37.

Encont. (%):C, 50.90; H, 2.63; N, 14.83; Cl, 9.47; F, 4.82; S, 6.32.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.39 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.39 (1H, s), 10.52 (1H, brs), 13.29 (1H, brs).

IR (KBr): 3431 cm^{-1}

Compuesto I-43

P.f.: 103-105°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{16}H_{10}ClFN_4O_2(metanol)_{0.5}(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 59.07; H, 3.80; N, 11.72; Cl, 7.42; F, 7.95.

Encont. (%):C, 59.09; H, 3.72; N, 11.90; Cl, 7.29; F, 7.82.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.22 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 10.56 (1H, brs), 13.18 (1H, brs).

IR (KBr): 3423 cm^{-1}

Compuesto I-44

P.f.: 246-250°C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 56.35; H, 3.45; N, 15.46; Cl, 9.78; F, 5.24.

Encont. (%):C, 56.43; H, 3.19; N, 15.51; Cl, 9.98; F, 5.05.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.38-7.53 (2H, m), 10.52 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr): 3429 cm^{-1}

Compuesto I-45

P.f.: 272-276°C Solvente de recristalización: metanol-isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_4O_2(isopropanol)_{0.1}(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 56.41; H, 3.61; N, 15.21; Cl, 9.62; F, 5.16.

Encont. (%):C, 56.28; H, 3.31; N, 15.32; Cl, 9.47; F, 5.03.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.35-7.56 (3H, m), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr): 3408 cm^{-1}

Compuesto I-46

P.f.: 163-166°C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2(H_2O)_{0.4}$

Calc. (%): C, 51.91; H, 3.10; N, 13.47; Cl, 8.52; F, 13.70.

Encont. (%):C, 51.79; H, 2.81; N, 13.57; Cl, 8.74; F, 13.57.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 7.8 Hz), 7.41-7.80 (5H, m), 10.39 (1H, brs), 12.97 (1H, brs).

IR (KBr): 3411 cm^{-1}

Compuesto I-47

P.f.: 268-270°C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{23}H_{17}ClN_4O_2(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 65.98; H, 4.14; N, 13.58; Cl, 8.47

Encont. (%):C, 65.86; H, 4.06; N, 13.40; Cl, 8.48.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 6.08 (2H, d, J= 9.6 Hz), 7.26-7.53 (11H, m), 10.47 (1H, brs), 12.97 (1H, brs).

IR (KBr): 3421 cm^{-1}

Compuesto I-48

P.f.: 249-252°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{15}H_{11}ClN_4O_2S(S)_{0.1}$

Calc. (%): C, 51.48; H, 3.17; N, 16.01; Cl, 10.13; S, 10.08.

Encont. (%):C, 51.36; H, 3.08; N, 15.95; Cl, 9.88; S, 10.07.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.17 (1H, m), 7.51(2H, m), 7.57 (1H, m), 10.57 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr): 3429 cm^{-1}

Compuesto I-49

P.f.: 263-266°C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}ClN_4O_2(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 58.27; H, 5.58; N, 15.99; Cl, 10.12.

Encont. (%):C, 58.38; H, 5.50; N, 16.03; Cl, 10.10.

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.99-1.34 (5H, m), 1.58-1.91 (6H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (1H, d, J= 6.6 Hz) 7.51 (1H, s), 10.51 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

IR (KBr): 3419 cm^{-1}

Compuesto I-50

P.f.: 169-173°C Solvente de recristalización: metanol-isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClN_7O_2(HBr)_{0.7}(H_2O)_{0.8}$

Calc. (%): C, 45.09; H, 3.18; N, 21.65; Br, 12.35; Cl, 7.83.

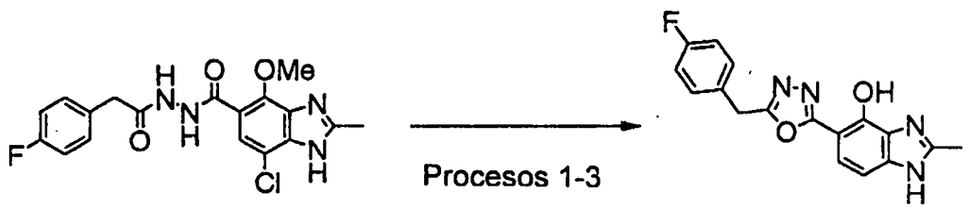
Encont. (%):C, 45.19; H, 3.20; N, 21.30; Br, 12.38; Cl, 7.64.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.64 (3H, s), 4.43 (2H, s) 7.08 (1H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.65(1H, s).

IR (KBr): 3408, 2114 cm^{-1}

Ejemplo 10

Compuesto I-51



15 I-51

Procesos 1-3

El compuesto I-51 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 6, el proceso 3 del ejemplo 9 y el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 228-231°C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}FN_4O_2(H_2O)_{0.1}$

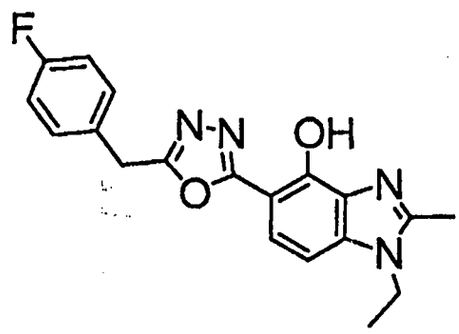
Calc. (%): C, 62.61; H, 4.08; N, 17.18; F, 5.83.

Encont. (%):C, 62.44; H, 4.07; N, 17.03; F, 5.67.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.50 (3H, s), 4.37 (2H, s) 7.05 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.21 (2H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 10.42 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

IR (KBr): 3408 cm^{-1}

El compuesto I-52 se sintetizó de manera similar al ejemplo 10



I-52

Compuesto I-52

P.f.: 172-173°C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}FN_4O_2$

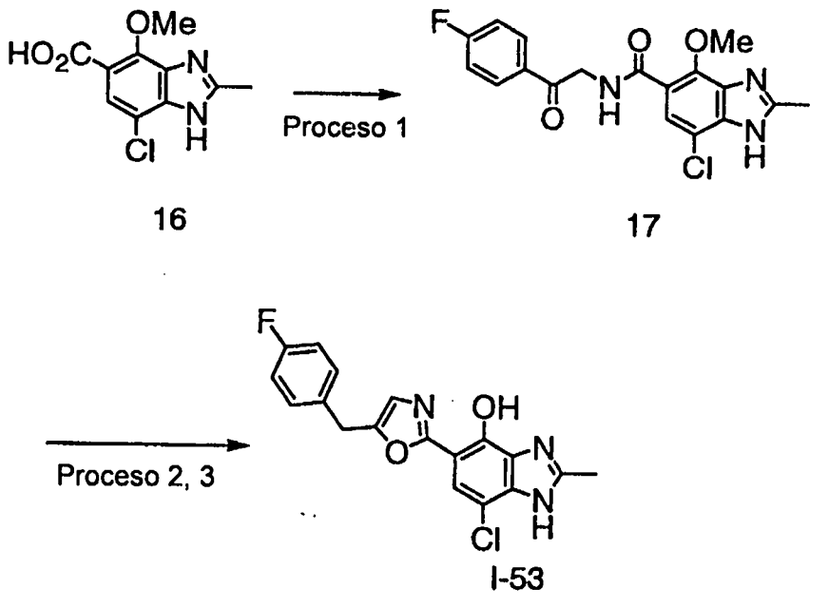
Calc. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

Encont. (%):C, 64.65; H, 4.71; N, 15.78; F, 5.32.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J= 7.4 Hz), 2.64 (3H,s), 4.15 (2H, q, J= 7.4 Hz), 4.27 (2H,s), 6.89 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.06 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d, J= 8.6 Hz), 10.54 (1H, brs). IR (KBr): 3431 cm^{-1}

Ejemplo 11

Compuesto I-53



16 17 I-53

Proceso 1

Se adicionó hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o (424 mg, 2.21 mmol) a una suspención del compuesto 16 (502 mg, 2.09 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (297 mg, 2.20 mmol) e hidrocloruro de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona (445 mg, 2.19 mmol) en THF-DMF (5:1 v/v, 12 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla por 50 minutos. Se adicionó gota a gota N-metilmorfolina (0.455 ml, 4.14 mmol), y el completo se agitó por dos horas. Despues, la reacción se enfrió con agua (50 ml) a temperatura ambiente, se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron al vacio para dar el compuesto crudo 17 (549 mg) como cristales café palido.

Procesos 2 y 3

El compuesto I-53 se sintetizo del mism modo que en el proceso 2 del Ejemplo 10 y el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 242-245°C. Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{13}ClFN_3O_2\,(HCl)_{0.1}(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 59.52; H, 3.69; N, 11.57; Cl, 10.74; F, 5.23.

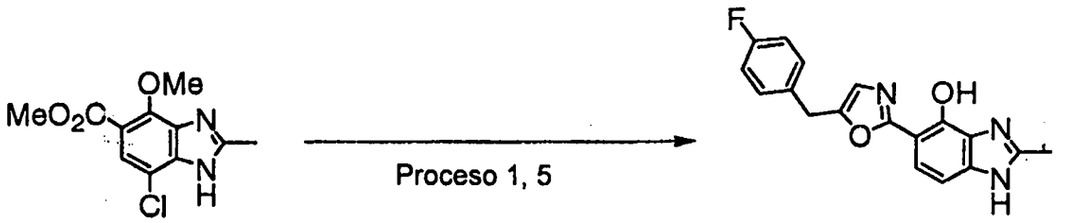
Encont. (%):C, 59.40; H, 3.55; N, 11.47; Cl, 10.85; F, 5.31.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.52 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, s), 11.64 (1H, brs), 13.13 (1H, brs).

IR (KBr): 3421 cm^{-1}

Ejemplo 12

Compuesto I-54



18 I-54

Porcesos 1-5

El compuesto I-54 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 6, el proceso 1 del Ejemplo 9, el proceso 1 del Ejemplo 11, el proceso 2 del Ejemplo 10 y el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 208-210°C. Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}FN_3O_2\,(HCl)_{0.4}(H_2O)_{0.5}$

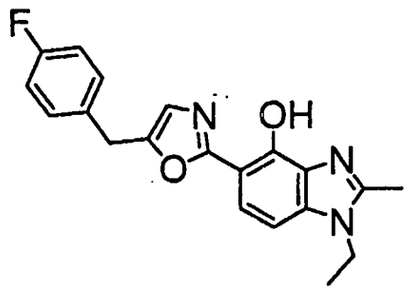
Calc. (%): C, 62.32; H, 4.47; N, 12.11; Cl, 4.09; F, 5.48.

Encont. (%):C, 62.25; H, 4.14; N, 12.12; Cl, 4.12; F, 5.54.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.55 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.13 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.18 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.56 (1H, d, J= 8.6 Hz), 11.71 (1H, brs).

IR (KBr): 3425 cm^{-1}

El compuesto I-55 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 12.



I-55

Compuesto I-55

P.f.:150-151°C. Solvente de recristalización: acetato de etilo-hexano

Análisis elemental para $C_{20}H_{18}FN_3O_2$

Calc. (%): C, 68.36; H, 5.16; N, 11.96; F, 5.41.

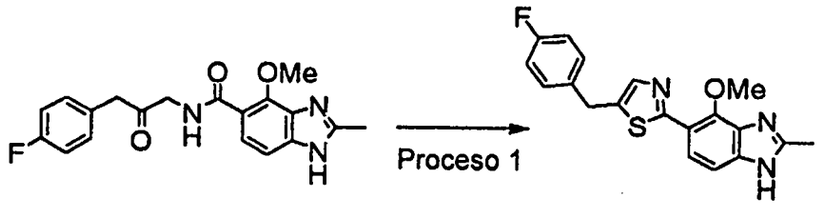
Encont. (%):C, 68.31; H, 5.15; N, 11.90; F, 5.36.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H,t, J= 7.2 Hz), 2.62 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.84 (1H, m), 6.84 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.04 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.62 (1H, d, J= 8.4 Hz), 11.76 (1H, brs).

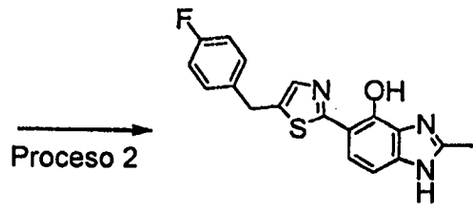
IR (KBr): 3433 cm^{-1}

Ejemplo 13

Compuesto I-56



19 20



I-56

Proceso 1

Se agitó una solución del compuesto 19 (302 mg, 0.850 mmol) y reactivo de Lawesson (691 mg, 1.71 mmol) en piridina (4.5 ml) a 110°C por 2 horas. Después de enfirar, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavo con ácido clorhídrico 0.1N (15 ml x 2), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida, se sometió a cromatografía en columnna con silca gel. Se concentraron las fracciones que contenian el compuesto deseado eludido con acetato de etilo bajo presión reducida para dar el compuesto 20 (126 mg, 0.357 mmol, 42%) como cristales amarillos.

Proceso 2

El compuesto I-56 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 234-238°C. Solvente de recristalización: metanol-dietiléter

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}ClFN_3OS(HCl)_{1.0}(H_2O)_{0.4}$

Calc. (%): C, 56.44; H, 4.16; N, 10.97; Cl, 9.26; F, 4.96; S, 8.37

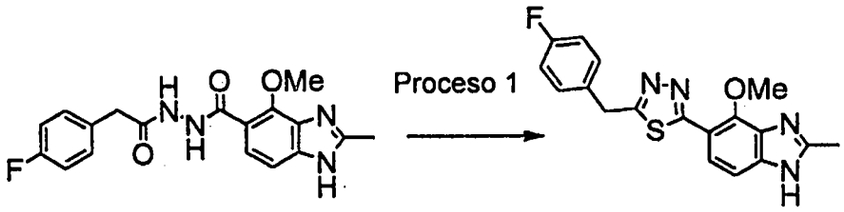
Encont. (%):C. 56.52: H. 4.21: N. 10.82: Cl. 9.46: F. 4.85: S. 8.16.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.75 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.39 (2H, m), 7.81 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.83 (1H, s), 13.03 (1H, brs), 14.99 (1H, brs).

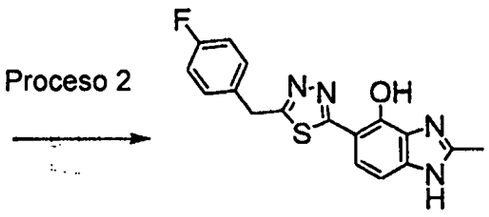
IR (KBr): 3423 cm^{-1}

Ejemplo 14

Compuesto I-57



21 22



I-57

Proceso 1

El compuesto I-22 se sintetizó de la misma manera que en el proceos 1 del Ejemplo 13.

Proceso 2

El compuesto I-57 se síntetizó de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 249-253°C. Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}FN_4OS(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 59.36; H, 3.93; N, 16.29; F, 5.52; S, 9.32.

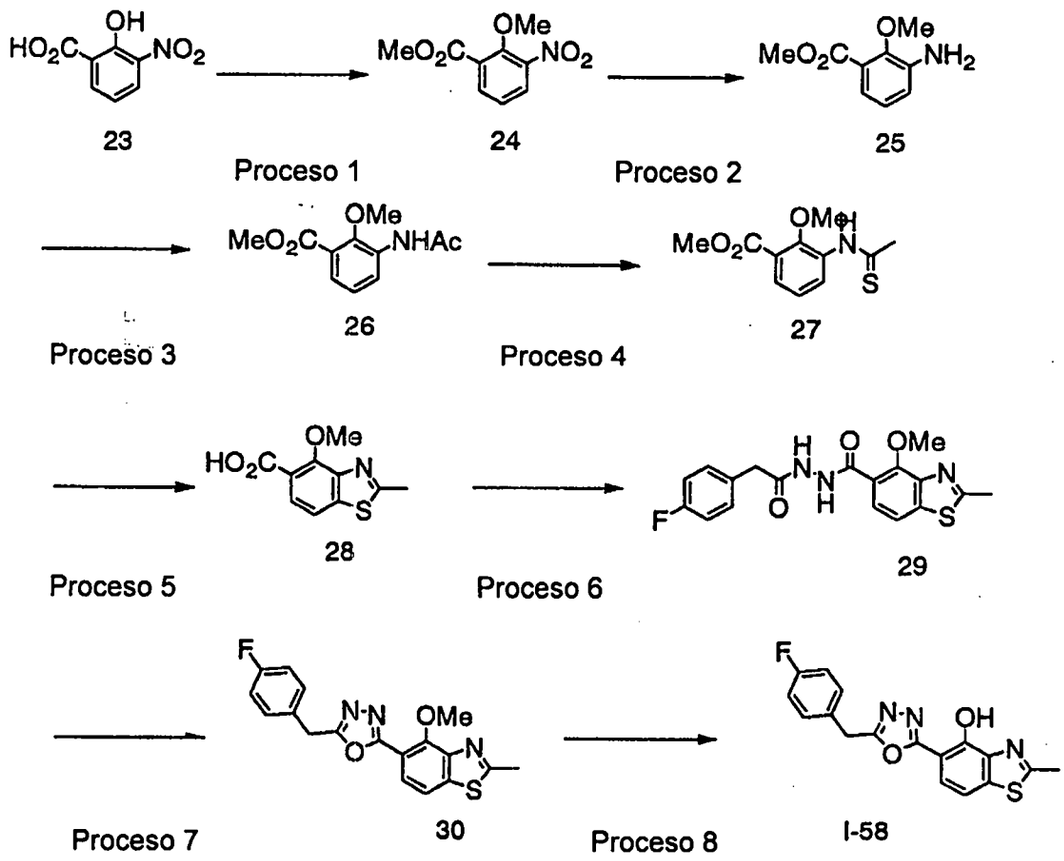
Encont. (%):C, 59.32; H, 3.76; N, 16.20; F, 5.46; S, 9.37.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.02 (1H, brd, J= 8.7 Hz), 7.19 (2H, m), 7.43 (2H,m), 7.94 (1H, brs), 12.48 (1H, brs).

IR (KBr): 3423 cm^{-1}

Ejemplo 15

Compuesto I-58



Proceso 1

Se adicionó carbonato de potasio (31.8 g, 0.230 mol) y sulfato de dimetilo (21.8 ml, 0.230 mol) a una solución de ácido 3-nitrosalicílico 23 (18.3 g.

0.100 mol) en acetona (400 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a 50°C por 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y se lavó un residuo remanente inorgánico con acetona. Luego, se concentró el filtrado, se adicionó agua y ácido clorhídrico al 10% (40 ml) al residuo y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el comupesto crudo 24 (23.3 g, cuant.) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J= 8.1, 8.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz).

Proceso 2

Se adicionó agua (30 ml), hierro en polvo (15.5 g, 0.277 mol) y cloruro de amonio (1.85 g, 0.0347 mol) a una solución del compuesto 24 (14.6 g, 0.0693 mol) en etanol al 99.5% (300 ml) a temperatura ambiente, y se reflujó la mezcla por 4 horas. Luego de enfriar, se filtró la mezcla de reacción y un residuo inorgánico remanente se lavó con etanol. Después el filtrado se evaporó, se adicionó agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgáncia se lavó con una solucilón saturada de hidrogencarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 25 (11.4 g, 91%) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz), 6.95 (1H, dd, J= 8.1, 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz).

Proceso 3

Se adicionó piridina (10.2 ml, 0.126 mol) y anhídrido acético (8.90 ml, 0.0941 mol) a una solución del compuesto 25 (11.4 g, 0.0628 mol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla por 1.5 horas bajo enfriamiento en hielo y a temperatura ambiente por 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de ácido clorhídrico al 10% (35 ml)-agua helada-acetato de etilo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácdio clorhídrico al 5%, solución saturada de hidrogenocarbonato de sódio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el residuo cristalino por evaporación bajo presión reducida, se lavó con hexano-acetato de etilo (4:1) para dar el compuesto crudo 26 (12.7 gramos, 90%) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.24 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.16 (1H, dd, J= 8.1, 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.55 (1H, dd, J= 8.1,1.8 Hz).

Proceso 4

Se adiciono reactivo de Lawesson (10.8 g, 0.0267 mol) a una suspención del compuesto 26 (11.9 g, 0.0535 mol) en tolueno (150 ml) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla a 70°C por 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografia en columna con silica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluído con hexano-acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida. Se lavó el residuo cristalino con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto 27 (12.2 g, 95%) como cristales amarillos.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.22 (1H, dd, J= 8.1, 8.1

Hz), 7.72 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 9.01 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 9.14 (1H, brs).

Proceso 5

Se adicionó solución de hidróxido de sodio 6N (9.30 ml, 56.0 mmol) a una solución del compuesto 27 (3.35 g, 14.0 mmol) y ferricianuro de potasio (9.22 g, 28.0 mmol) en agua (55 ml) a 60°C, y la mezcla se agitó a 60°C por i hora. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de ácido clorhídrico al 10% (20 ml)-agua helada-acetato de etilo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel . Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluído con cloroformo-metanol (15:1 v/v) bajo presión reducida. Se lavó el residuo cristalino con diisopropil éter- acetato de etilo para dar el compuesto 28 (1.52 g, 49%) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.83 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.64 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J= 8.4 Hz), 12.91 (1H, brs).

Proceso 6

El compuesto 29 (94%) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el proceso 2 del ejemplo 9.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J= 8.4 Hz), 9.30 (1H, d, J= 6.9 Hz), 10.93 (1H, d, J= 6.9 Hz).

Proceso 7

El compuesto 30 (91%) se sintetizó como cristales incoloros, de la

misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 9.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J= 8.4 Hz).

Proceso 8

El compuesto I-58 (47%) se sintetizó como cristales incoloros, de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 4.

P.f.: 183-184°C. Solvente de recristalización: cloroformo-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$

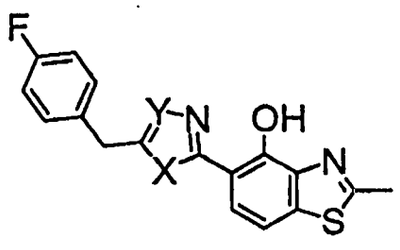
Calc. (%): C, 59.81; H, 3.54; N, 12.31; F, 5.57; S, 9.39.

Encont. (%):C, 59.68; H, 3.43 ; N, 12.23 F, 5.54; S, 9.46.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.88 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J= 8.4 Hz), 10.83 (1H,brs).

IR (KBr): 3442, 1626, 1583, 1514, 1460, 1365, 1227, 1165 cm^{-1}.

Los compuestos I-59 – I-61 se sintertizarón de la misma manera que en el Ejemplo 15



I-59: X = O, Y = CH
I-60: X = S, Y = CH
I-61: X = S, Y = N

I-59 ~ I-61

Compuesto I-59

P.f.: 168-169°C. Solvente de recristalización: hexano-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$

Calc. (%): C, 63.52; H, 3.85; N, 8.23; F, 5.58; S, 9.42

Encont. (%):C, 63.45; H, 3.75; N, 8.15; F, 5.46;S, 9.40.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.89 (1H, t, J= 0.9 Hz), 7.04 (2H, m), 7.22-7.30 (2H,m), 7.35 (1H d, J= 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J= 8.4 Hz), 11.96 (1H,brs).

IR (KBr): 1572, 1508, 1466 cm^{-1}.

Compuesto I-60

P.f.: 197-198°C. Solvente de recristalización: cloroformo-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{13}FN_2OS_2$

Calc. (%): C, 60.65; H, 3.68; N, 7.86; F, 5.33; S, 17.99.

Encont. (%):C, 60.49; H, 3.50 ; N, 7.75 F, 5.43; S, 17.98.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.86 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.28 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J= 0.9 Hz), 13.04 (1H,brs).

IR (KBr):1510, 1452 cm^{-1}.

Compuesto I-61

P.f.: 195-196°C. Solvente de recristalización: cloroformo-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}FN_3OS_2$

Calc. (%): C, 57.13; H, 3.38; N, 11.76; F, 5.32; S, 17.94.

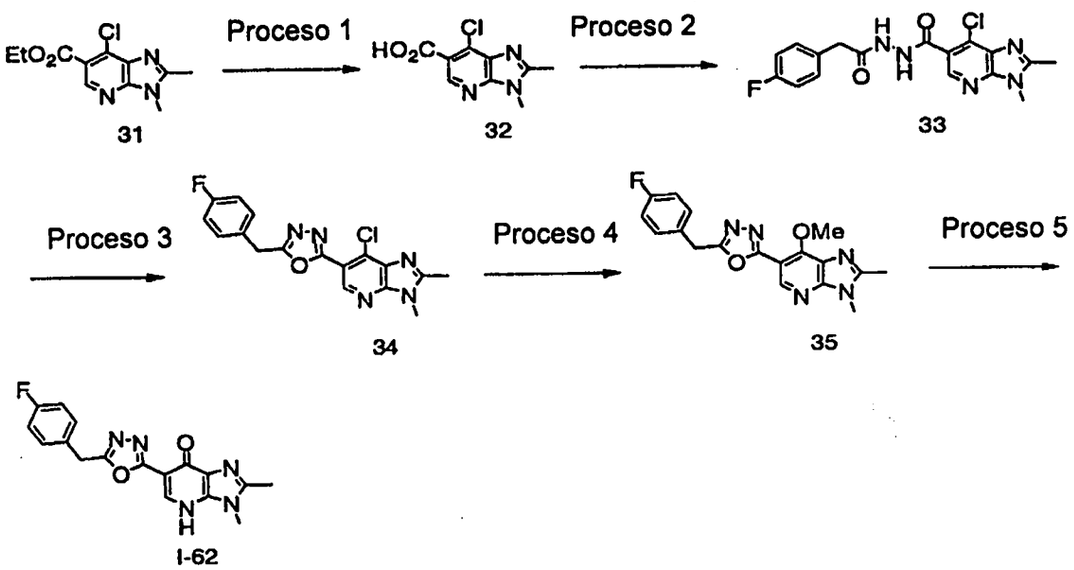
Encont. (%):C, 57.01; H, 3.24; N, 11.68; F, 5.21; S,17.98.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.33 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J= 8.4 Hz), 12.10 (1H,brs).

IR (KBr): 1510, 1458 cm^{-1}.

Ejemplo 16

Compuesto I-62



Proceso 1

Se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N (40 ml) al compuesto 31 (2.06 g, 8.12 mmol) descrito en la literatura (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2789-2811, (1992)) a temperatura ambiente, y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento en hielo. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto 32 (1.48 g, 6.60 mmol, 81%) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.62 (3H, s), 3.78 (3H, s), 8.75 (1H,s), 13.43 (1H, brs).

Proceso 2

El compuesto 33 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 2 del ejemplo 9.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.62. (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (3H,s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 8.33 (1H, s), 10.42 (1H, brs), 10.48 (1H, brs).

Proceso 3

El compuesto 34 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 3 del ejemplo 9.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.65. (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.42 (2H,s), 7.22 (2H, m), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s).

Proceso 4

Se adicionó metóxido de sodio (solución en metanol al 28%, 1.5 ml) a una suspensión del compuesto 34 (599 mg, 1.67 mmol) en metanol (6 ml) y la muestra se reflujó por 1.5 horas. Luego la reacción se enfrió con agua (30 ml) bajo enfriamiento en hielo, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto 35 (495 mg, 1.40 mmol, 84%) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.58. (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H,s), 4.55 (3H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.54 (1H,s).

Proceso 5

El compuesto I-62 se sintetizó de la misma manera que en el proceso 1 del ejemplo 4.

P.f.: 229-232°C. Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}FN_5O_2$

Calc. (%): C, 60.17; H, 4.16; N, 20.64; F, 5.60.

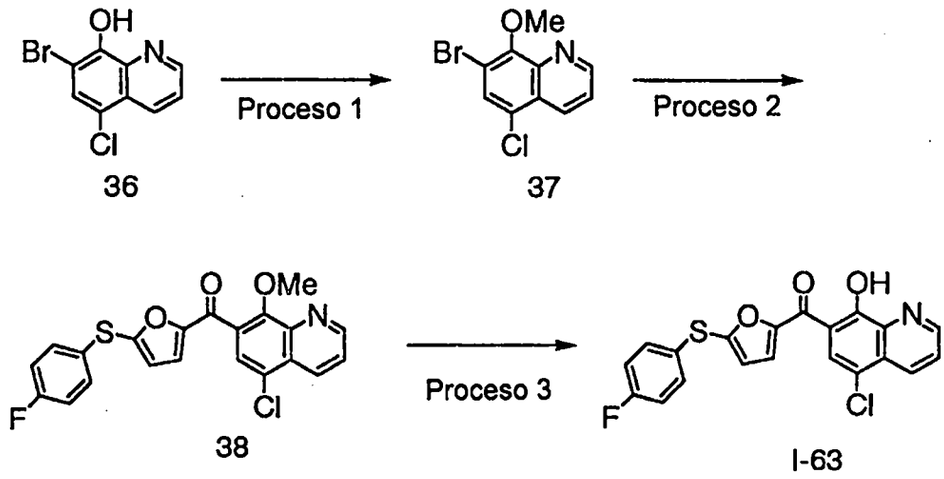
Encont. (%):C, 59.94; H, 4.03; N, 20.41; F, 5.38.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.58 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.17 (1H, brs), 4.37 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.53 (1H, s).

IR (KBr): 3433, 1604 cm^{-1}.

Ejemplo 17

Compuesto I-63



36 37 38 I-63

Proceso 1

Se adicionó carbonato de potasio (anhidro, 8.3 g, 60.0 mmol) y yoduro de metilo (4.7 g, 33.0 mmol) a una solución del compuesto 36 comercialmente disponible (7.74 g, 30.0 mmol) en DMF (50 ml) y se agitó la mezcla atemperatura ambiente por 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró, se adicionó agua (100 ml) al filtrado y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y secada sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida, se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (1:1 v/v) para dar el compuesto 37 (7.32 g, 26.9 mmol, 89.7%) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.17 (3H, s), 7.55 (1H, dd J= 4.2, 1.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.53 (1H, dd, J= 1.8, 8.4 Hz), 9.01 (1H, dd, J= 4.2, 1.8 Hz).

Proceso 2

Se adicionó fenil litio (solución al 17.0% de ciclohexano-dietil éter, 1.0 ml) a dietil éter (anhidro, 10 ml) y se agitó la mezcla a –75°C por 5 minutos. Se adicionó gota a gota cuidadosamente una solución del compuesto 37 (272 mg, 1.0 mmol) en dietil éter (5 ml), y el completo se agitó por 1.5 horas. Se adicionó una solución de cloruro de 5-(4-fluorofenilsulfanil)furan-2-carbonil en dietil éter (6.0 ml) a la mezcla de reacción y el completo se agitó por 1 hora. La reacción se enfrió con ácido clorhídrico –THF (2.5:7.5 v/v) gota a gota y se permitió calentar a temperatura ambiente. Se adicionó agua (40 ml) a la mezcla de reacción y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite café oscuro por evaporacilón bajo presión reducida, se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano- acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 38 (65.0 mg, 0.16 mmol, 16.0%) como un acetie amarillo

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.12 (3H, s), 6.50 (1H, d J= 3.3, Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.60-7.64 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J= 8.6, 1.8 Hz), 9.05 (1H, dd, J= 4.2, 1.8 Hz).

Proceso 3

Se adicionó hidrocloruro de piridina (140 mg, 1.20 mmol) al compuesto 38 (50 mg, 0.12 mmol), se agitó la mezcla a 190°C por 15 minutos. Luego se enfrió atemperatura ambiente, se adicionó agua helada (15 ml) a la mezcla de

reacción y el completo fue extraido con acetato de etil. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino amarillo obtenido por evaporación bajo presión reducida se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto I-63 (36 mg, 0.09 mmol, 75.0%).

P.f.: 120-122°C. Solvente de recristalización: diisopropil éter

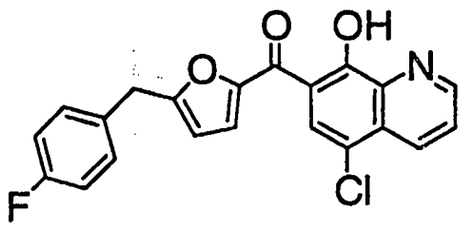
Análisis elemental para $C_{20}H_{11}ClFNO_3S(HCl)_{0.02}(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 59.70; H, 2.81; N, 3.48; Cl, 8.99; F, 4.72; S, 7.97.

Encont. (%):C, 59.61; H, 2.65; N, 3.44; Cl, 9.26; F, 4.60; S, 7.68.

NMR ($CDCl_3$) δ: 6.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.48 (1H, d J= 3.6 Hz), 7.53-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J= 8.6, 3.9 Hz), 8.23 (1H, s), 8.50-8.56 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, m), 13.14 (1H, brs).

El compuesto I-64 se sintetizó de la misma manera que en el ejemplo 17.



I-64

Compuesto I-64

P.f.: 126-128°C. Solvente de recristalización: dietiléter

Análisis elemental para $C_{21}H_{13}ClFNO_3(HCl)_{0.1}(C_2H_5O)_{0.01}(H_2O)_{0.15}$

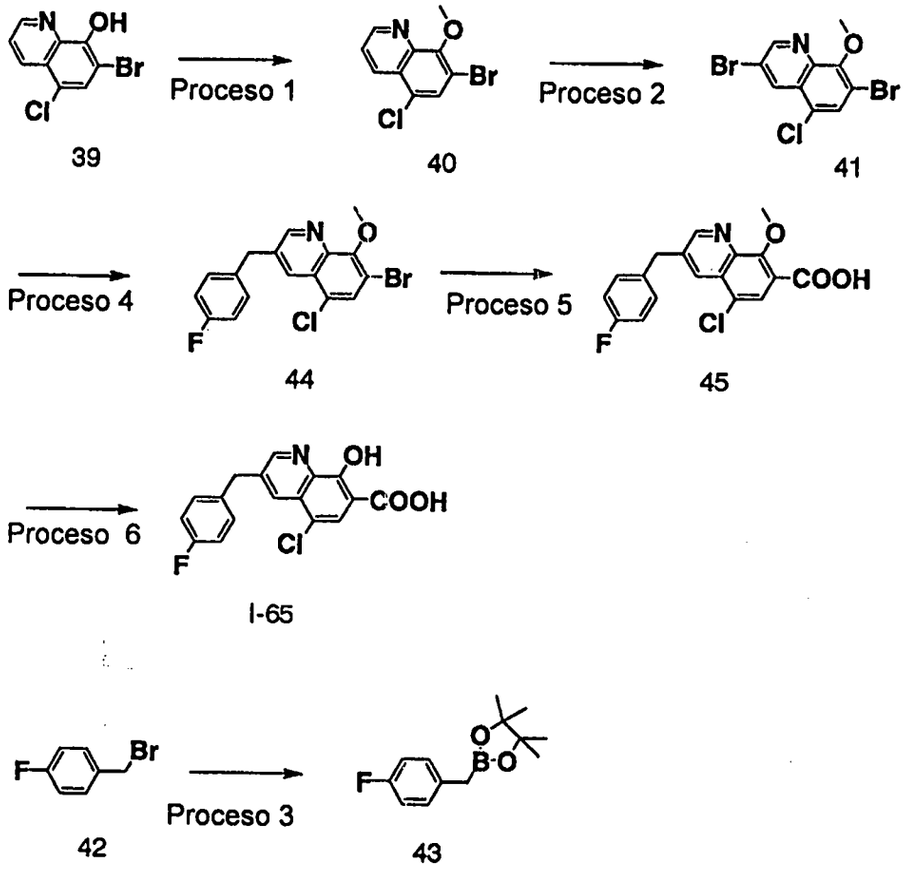
Calc. (%): C, 64.98; H, 3.50; N, 3.60;Cl, 10.0; F, 4.89.

Encont. (%):C, 65.19; H, 3.21; N, 3.71; Cl, 9.91; F, 4.57.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.23 (2H, s), 6.30 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.43 (1H d, J= 3.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.54 (1H, dd, J= 8.6, 1.8 Hz), 9.00-9.30 (1H, m), 13.18 (1H, brs).

Ejemplo 18

Compuesto I-65



Proceso 1

Se adicionó carbonato de potasio (10.5 g, 76.0 mmol) y yoduro de metilo (6.2 g, 43.7 mmol) a una solución de 7-bromo-5-cloro-8-hidroxiquinolina 39 (9.8 g, 38.0 mmol) en DMF (70 ml), y se agitó la mezcla por 3 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió con agua, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua. Se disolvieron los cristales en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se trataron con carbón activado. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 40 (9.0 g, 33.0 mmol, 87%) como cristales incoloros.

Proceso 2

Se adicionó gota a gota, Bromo (6.4 g, 40 mmol) y piridina (1.6 g, 40 mmol) a una solución del compuesto 40 (5.17 g, 20 mmol) obtenido en el proceso 1, en tetracloruro de carbono (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 15 horas. Después del enfriamiento, se adicionó gota a gota solución de hidróxido de sodio 2N (22 ml, 44 mmol) a la mezcla de reacción. Luego de agitar por 10 minutos, el completo se extrajo con diclorometano, se vlavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 41 (4.78 g, 13.6 mmol, 68%) como cristales incoloros.

Proceso 3

Se adicionó acetato de potasio (8.84 g, 90 mmol), bis(pinacolato)diboro (16.8 g, 66 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.7 g, 1.5 mmol), a una solución del compuesto 42 (8.68 g, 60 mmol) en tolueno (40 ml), y la mezcla se reflujó por 3 horas. Después del enfriamiento, se virtió la mezcla de reacción en agua helada y se agitó por 5 minutos. El completo se extrajo con acetato de etilo, se vlavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite púrpura por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (50:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 43 (9.5 g, 40 mmol, 67%) como cristales incoloros.

Proceso 4

Se adicionó el compuesto 43 (944 mg, 4 mmol) obtenido mediante el proceso 3, solución de carbonato de potasio 2M (4.5 ml, 9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (350 mg 0.3 mmol), a una solución del compuesto 41 (1.05 g, 3 mmol) obtenido mediante el proceso 2 en DMF (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C por 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se adicionó agua al filtrado. El completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 44 (340 mg, 0.89 mmol, 30%) como cristales amarillo pálido. Las fracciones obtenidas como una mezcla, se concentraron y se sometieron de nuevo a cromatografía en columna con sílica gel. Las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con tolueno-acetato de etilo (9:1 v/v) se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 44 (259 mg, 0.68 mmol) como cristales amarillo pálido. El rendimiento total fue del 53%.

Proceso 5

Se adicionó fenil litio (solución en ciclohexano 2M, 0.5 ml, 1 mmol) a dietil éter (10 ml), y la mezcla se enfrió a –78°C. Se adicionó gota a gota una solución del compuesto 44 (200 mg, 0.53 mmol) en dietil éter (5 ml) a la solución, y el completo se agitó a –78°C por 30 minutos. Se burbugeó gas CO_2 a través de la mezcla de reacción por 60 minutos, que permitió calentar la reacción a 0ªC. se enfrió con solución acuosa de cloruro de amonio. El

completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. El residuo cristalino obtenido por evaporación bajo presión reducida se lavó con dietil éter para dar el compuesto 45 (110 mg, 0.32 mmol, 64%) como cristales incoloros.

Proceso 6

Se adicionó gota a gota, ácido clorhídrico-àcido acético (4 ml- 1 ml) al compuesto 45(70 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 110°C por 60 minutos. Después del enfriamiento, se adicionó agua a la mezcla de reacción y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino obtenido por evaporación bajo presión reducida, se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto I-65 (59 mg, 0.18 mmol, 88%) como cristales incoloros.

Compuesto I-71

P.f.:222-224°C. Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{17}H_{11}ClFNO_3(H_2O)_{0.2}$

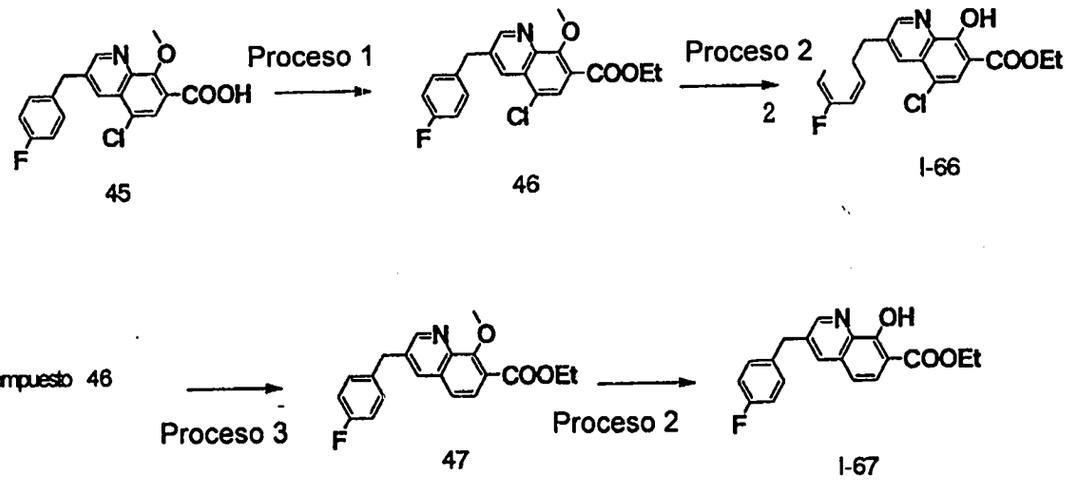
Calc. (%): C, 60.89; H, 3.43; N, 4.18; Cl, 10.57; F, 5.67.

Encont. (%):C, 60.55; H, 3.30; N, 4.28; Cl, 10.96; F, 5.50.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.30 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 8.95 (1H, brs).

Ejemplo 19

Compuestos I-66, I-67



Proceso 1

Se adicionó hidrocloruro de 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (67 mg, 0.35 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0.35 mmol) a una solución del compuesto 45 (100 mg, 0.29 mmol), que se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 18, en DMF (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 30 minutos. Después se adicionó gota a gota etanol (10 ml) y trietilamina (0.1 ml, 1 mmol) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo, se reflujo la mezcla por 30 minutos y se concentro bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto 46 (70 mg, 0.19 mmol, 65%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 2

Se adicionó cloruro de aluminio (48 mg, 0.36 mmol) a una solución del compuesto 46 (45 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (6 ml) bajo enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó por 10 minutos. Se adicionó gota a gota etanotiol (1 M en diclorometano, 120µl, 0.12 mmol) en diclorometano a la mezcla de reacción, y el completo se agitó por 60 minutos. La mezcla de reacción se virtió en agua

helada y el completo se extrajo con actato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de hidrógenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo cristalino amarillo pálido, que se recristalizó de dietiléter para dar el compuesto I-66 (22 mg, 0.061 mmol, 51%) como cristales amarillos.

P.f.:99-101°C. Solvente de recristalización: dietiléter

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}ClFNO_3(H_2O)_{0.5}(dietiléter)_{0.02}$

Calc. (%): C, 61.89; H, 4.41; N, 3.78; Cl, 9.57; F, 5.13.

Encont. (%):C, 61.84; H, 3.97; N, 3.80; Cl, 9.79; F, 4.73.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, J= 7.2 Hz), 4.22 (2H, s), 4.45 (2H,dd, J= 7.2, 7.2 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.28-8.32 (1H, m), 8.88-8.92 (1H, m).

Proceso 3

Se adicionó trietilamina (122 mg, 1.2 mmol) y carbono paladio al 10% (460 μg, 0.2%/p) a una solución del compuesto 46 (230 mg, 0.62 mmol) en metanol-DMF (10 ml-2ml) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó bajo atmofera de hidrógeno 4 atm por 96 horas. La reacció se filtró, se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 47 (56 mg, 0.172 mmol, 28%) como cristales amarillo pálido. El compuesto 47 (55 mg, 0.16 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 para dar el compuesto I-67 (34 mg, 0.105 mmol, 65%)

P.f.:103-105°C. Solvente de recristalización: diisopropiléter

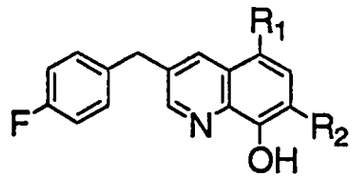
Análisis elemental para $C_{19}H_{16}FNO_3(H_2O)_{0.2}(HCl)_{0.08}$

Calc. (%): C, 68.77; H, 5.01; N, 4.22; F, 5.72.

Encont. (%):C, 68.39; H, 4.79; N, 4.25; F, 5.43.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J= 7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J= 7.2, 7.2 Hz), 6.96-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.86-8.90 (1H, m).

Los compuestos I-68 e I-69 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 19.



I-68 : R1 = Cl, R2=$CONH_2$

I-69 : R1 =Cl, R2=CONHMe

I-68 ~ I-69

Compuesto I-68

P.f.:226-228°C. Solvente de recristalización: diisopropiléter

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}ClFN_2O_2(H_2O)_{0.45}$

Calc. (%): C, 60.08; H, 3.83; Cl, 10.74; N, 8.24; F, 5.59.

Encont. (%):C, 59.89; H, 3.42; Cl, 10.84; N, 8.10; F, 5.36.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.23 (2H, s), 5.60-6.0 (1H, brs), 7.00-7.20 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.50-7.80 (1H, brs), 8.20-8.35 (2H, m), 8.70-8.80 (1H, m).

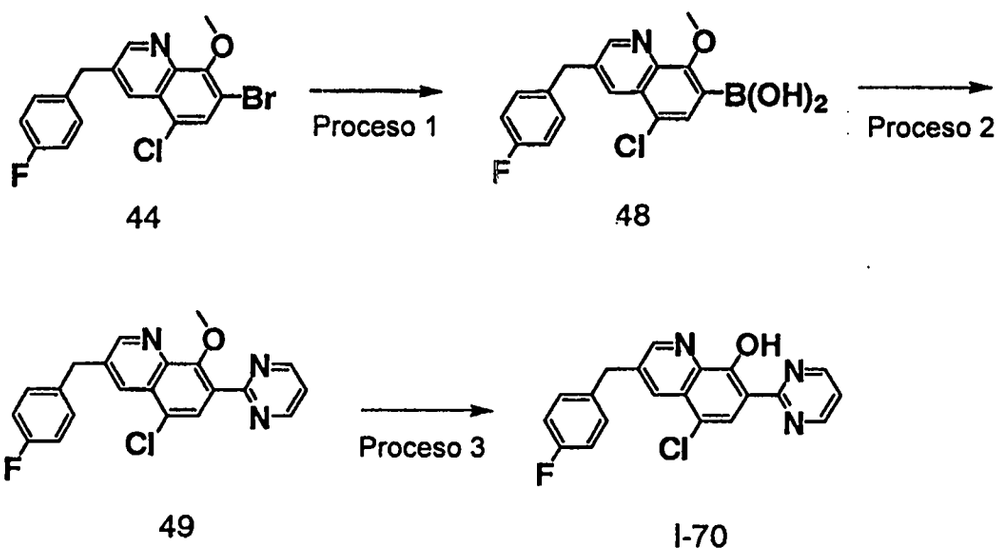
Compuesto I-69

P.f.: 169-171°C. Solvente de recristalización: diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, brs), 8.20-8.38 (2H, m), 8.68-8.80 (1H, m).

Ejemplo 20

Compuesto I-70



44 48 49 I-70

Proceso 1

Se adicionó fenil litio (solución en ciclohexano 2M, 1.8 ml, 3.6 mmol) a dietil éter (25 ml), y la mezcla se enfrió a –78°C. Se adicionó gota a gota una solución del compuesto 44 (700 mg, 1.84 mmol) en dietil éter (10 ml) a la solución. Después que la mezcla se agitó a –78°C por 30 minutos, se adicionó gota a gota una solución de borato de triisopropilo (383 mg, 3.7 mmol) en dietiléter (2 ml). Después de agitar por 30 minutos, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 0°C, se neutralizo con ácido clorhídrico 1N. El completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo pálido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (1:2 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 48 (70 mg, 0.2 mmol, 11%) como cristales incoloros.

Proceso 2

Se adicionó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0.021 mmol), 2-bromopirimidina (47.7 mg, 0.3 mmol) y solución de carbonato de sodio 2 M

(110µl, 0.22 mmol) a una solución del compuesto 48 (70 mg, 0.2 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en DME-etanol (3 ml-2ml) a temperatura ambiente y se reflujó la mezcla por 2 horas. Después del enfriamiento, se enfrio la reacción con agua helada, el completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 49 (40 mg, 0.11 mmol, 52%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 3

Se adicionó hidrocloruro de piridina (100 mg, 0.87 mmol) al compuesto 49 (40 mg, 0.11 mmol) obtenido mediante el proceso 2, y se agitó la mezcla a 170°C por 10 minutos. Después del enfriamiento, se adicionó agua helada a la mezcla de reacción, y el completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un residuo cristalino amarillo pálido, que se recristalizó de diisopropiléter para dar el compuesto I-70 (28 mg, 0.08 mmol, 70%), como cristales amarillo pálido.

P.f.:204-207°C. Solvente de recristalización: diisopropiléter

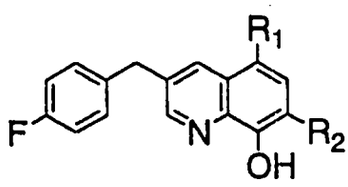
Análisis elemental para $C_{20}H_{13}ClFN_3O(H_2O)_{0.1}$

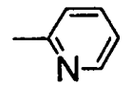
Calc. (%): C, 65.35; H, 3.62; Cl, 9.64; N, 11.43; F, 5.17.

Encont. (%):C, 65.15; H, 3.48; Cl, 9.59; N, 11.19; F, 4.89.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.22 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t, J= 4.8 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 8.88 (2H, d, J= 4.8 Hz).

El compuesto I-71 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 20.



I-71 : R1 = Cl, R2= 

I-71

Compuesto I-71

P.f.:150-152°C Solvente de recristalización: diisopropiléter

Análisis elemental para $C_{21}H_{14}ClFN_2O(H_2O)_{0.25}$

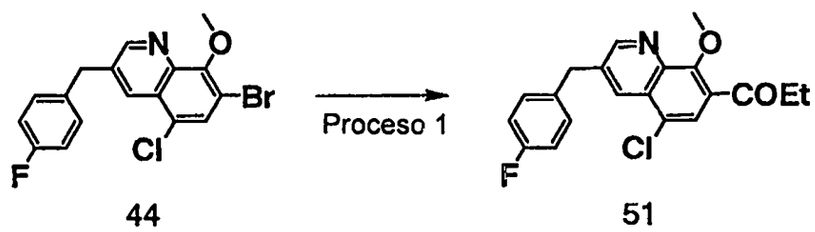
Calc. (%): C, 68.30; H, 3.96; Cl, 9.60; N, 7.59; F, 5.14.

Encont. (%):C, 68.27; H, 3.86; Cl, 9.41;N, 7.34; F, 4.85.

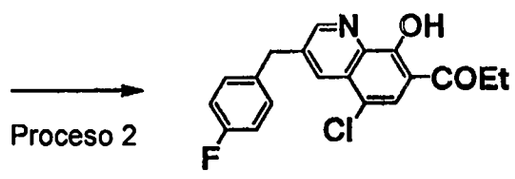
NMR ($CDCl_3$) δ: 4.22 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, s), 7.88-8.00 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.60-8.64 (1H, m), 8.75-9.00 (1H, brs).

Ejemplo 22

Compuesto I-73



44 51



I-73

Proceso 1

Se adicionó fenil litio (solución en ciclohexano 2M, 0.5 ml, 1 mmol) a dietil éter (15 ml), y la mezcla se enfrió a –78°C. Se adicionó gota a gota una solución del compuesto 44 (190 mg, 0.5 mmol) sintetizadó de la misma manera que en el Ejemplo 18, en dietil éter (4 ml) a la solución. Después que la mezcla se agitó a –78°C por 30 minutos, se adicionó gota a gota una solución de cloruro de propionilo (92.5 mg, 1.0 mmol) en dietiléter (2 ml). Después de agitar por 30 minutos, la reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio. El completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo pálido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 13 como un aceite amarillo. El compuesto 51 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 20 para dar el compuesto I-73 (6 mg, 0.0174 mmol, 4%).

P.f.: 125-127°C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{16}H_{11}ClFNO_2(H_2O)_{0.25}$

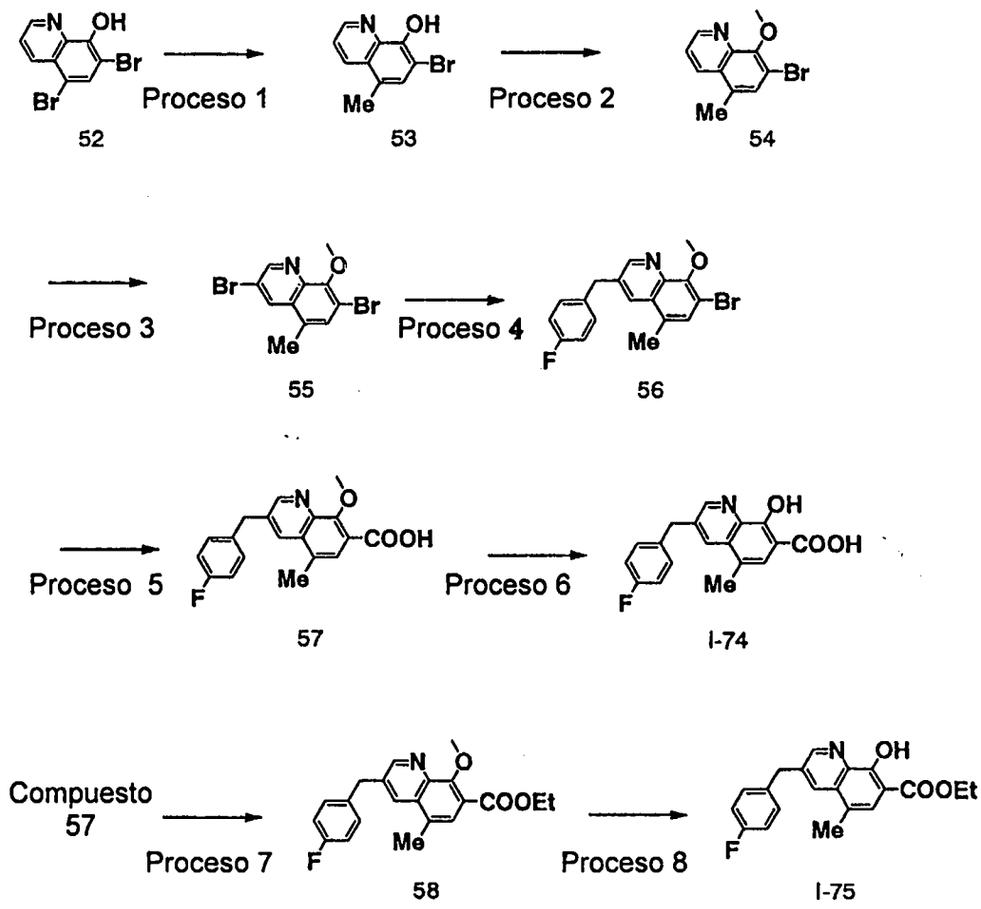
Calc. (%): C, 62.35; H, 3.76; N, 4.54; F, 6.16; Cl, 11.50.

Encont. (%):C, 62.26; H, 3.67; N, 4.58; F, 5.88; Cl, 11.52.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.13 (2H, dd, J= 7.2, 7.2 Hz), 4.22 (2H, s), 6.90-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m).

Ejemplo 23

Compuestos I-74, I-75



Proceso 1

Se adicionó 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina 52 (6.04 g, 20.0 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (960 mg, 24 mmol) en THF (160 ml), y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Después del enfriamiento hasta –78°C, se adicionó a la mezcla de reacción gota a gota n-butillitio (solución hexano 1.6 M, 13.8 ml). Después de agitar por 15 minutos, se adicionó a la mezcla de reacción gota a gota una solución de yoduro de metilo (3.4 g, 24 mmol) en THF (15 ml). Luego de agitar por 2 horas, la reacción se enfrio con una solución de ácido clorhídrico 2N en THF (30 ml) gota a gota, y se permitió calentarse a temperatura ambiente. Después se adicionó a la reacción gota a gota solución de hidrógenocarbonato de sodio (100 ml), la fase acuosa ase

separó y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, que se lavó con cloroformo-diisopropiléter para dar el compuesto 53 (3.8 g, 16 mmol, 80%) como cristales café pálido.

Proceso 2

Se adicionó carbonato de potasio (4.2 g, 30.4 mmol) y yoduro de metilo (2.58 g, 18.2 mmol) a una solución del compuesto 53 (3.60 g, 15.2 mmol) obtenido mediante el proceso 1, en DMF (30 ml), y la mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua a la mezcla de reacción, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales se disolvieron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfao de magnesio y se trataron con carbón activado. Se obtuvo un residuo cristalino por evaporación bajo presión reducida. Se extrajo un filtrado acuosa con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un aceite púrpura. El residuo cristalino y el aceite púrpura se combinaron y se sometieron a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 54 (2.57 g, 10.2 mmol, 67%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 3

Se adicinó bromo (1.19 g, 11.2 mmol) a una solución del compuesto 54 (1.4 g, 5.6 mmol), obtenido mediante el proceso 2 en tetracloruro de carbono (8 ml) a temperatura ambiente, y se reflujó la mezcla por 1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó a la reacción gota a gota

piridina (886 mg, 11.2 mmol). El completo se reflujó por 4 horas, y una fase orgánica se separó por decantación después de enfriar. Se adicionó gota a gota al residuo oleoso solución de hidróxido de sodio 2N (10 ml, 40 mmol), y el completo se extrajo con diclorometano y se lavó, se secó la fase orgánica combinada. Se obtuvo un producto crudo como un aceite por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenian el compuesto eluido con hexano-acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 55 (470 mg, 1.4 mmol, 25%) como cristales amarillo pálido

Proceso 4

Se adicionó el compuesto 43 (283 mg, 1.2 mmol) obtenido mediante el proceso 3 del Ejemplo 8, solución de carbonato de potasio 2M (1 ml, 2mmol), acetato de paladio (11 mg, 0.05 mmol) y trifenilfosfina (26.2 mg, 0.1 mmol) a una solución del compuesto 55 (331 mg, 1 mmol) obtenido mediante el proceso 3 en DMF (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla por 30 minutos a 60°C. Se adicionó el compuesto 45 (28.3 mg, 0.12 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0.05 mmol) y trifenilfosfina (26.2 mg, 0.1 mmol) a la mezcla de reacción y el completo se agitó bajo calentamiento por 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se virtió en agua helada y el completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenian el compuesto eluido con hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 56 (250 mg, 0.68 mmol, 68%) como cristales amarillo pálido

Proceso 5

El compuesto 56 (290 mg, 0.81 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 5 del Ejemplo 18 para dar el compuesto 57 (175 mg, 0.54 mmol, 66%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 6

El compuesto 57 (50 mg, 0.15 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 6 del Ejemplo 18 para dar el compuesto I-74 (36 mg, 0.12 mmol, 80%) como cristales amarillo pálido.

P.f.:235-238°C Solvente de recristalización: diisopropiléter-acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}FNO_3(H_2O)_{0.2}$(acetato de etilo)$_{0.15}$

Calc. (%): C, 68.08; H, 4.79; N, 4.23; F, 5.79.

Encont. (%):C, 68.23; H, 4.43; N, 4.23; F, 5.53.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.24 (2H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.34-8.44 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m).

Proceso 7

El compuesto 57 (115 mg, 0.35 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 19 para dar el compuesto 58 (80 mg, 0.23 mmol, 65%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 8

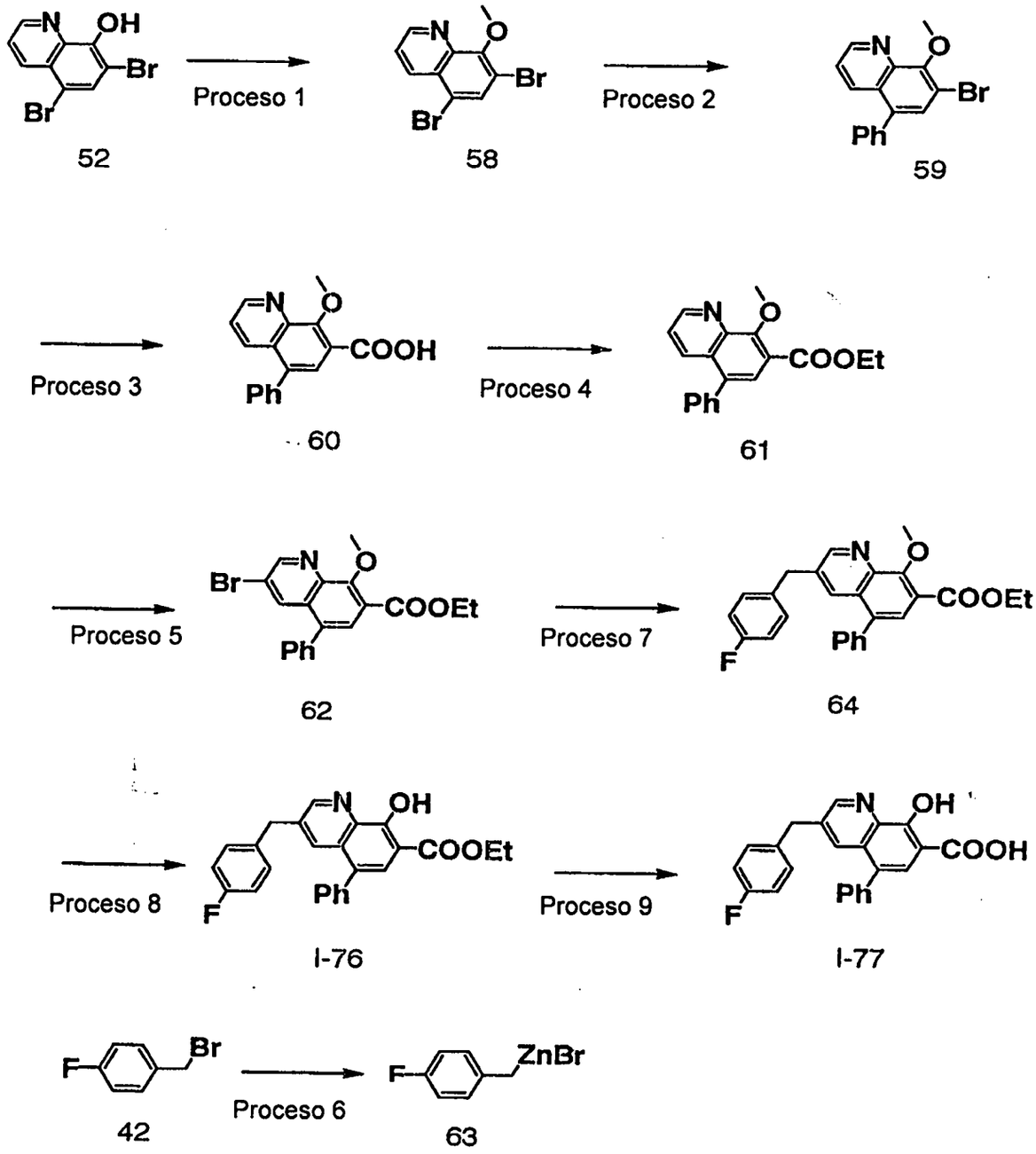
El compuesto 58 (80 mg, 0.23 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 19 para dar el compuesto I-75 (19 mg, 0.06 mmol, 24%) como cristales amarillo pálido.

P.f.:74-75°C Solvente de recristalización: diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.51 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J= 7.2, 7.2 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.76-8.00 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m).

Ejemplo 24

Compuesto I-76, I-77



Proceso 1

Se adicionó carbonato de potasio (27.6 g, 200.0 mmol) y yoduro de metilo (15.6 g, 110 mmol) a una solución de 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina 52 (30.3 g, 100.0 mmol) en DMF (160 ml), y la mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua a la mezcla de reacción, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales

se disolvieron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se trataron con carbón activado. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 59 (28.3.0 g, 89.3 mmol, 89 %) como cristales incoloros.

Proceso 2

Se adicionó solución de carbonato de potasio 2M (10 ml, 20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (350 mg, 0.3 mmol) y ácido fenilboronico (1.46 g, 12 mmol) a una solución del compuesto 59 (3.17 g, 10 mmol) en tolueno (100 ml-10 ml) y se agitó la mezcla por 40 horas a 110°C. Luego la mezcla de reacción se virtió en agua helada, el completo se agitó por 5 minutos y se extrajo con tolueno, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenian el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 60 (2.0 g, 6.4 mmol, 64%) como cristales incoloros.

Proceso 3

El compuesto 60 (1.8 g, 5.7 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 5 del Ejemplo 18 para dar el compuesto 61 (1.18 g, 4.2 mmol, 74%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 4

El compuesto 61 (860 mg, 3.1 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 19 para dar el compuesto 62 (820 mg, 0.27 mmol, 86%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 5

El compuesto 62 (830 mg, 2.7 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 23 para dar el compuesto 64 (650 mg, 1.68 mmol, 62%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 6

El compuesto 53 (831 mg, 2.7 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 24 para dar el compuesto 36 (650 mg, 1.68 mmol, 66%) como cristales amarillo sólido.

Proceso 7

Se adicionó acetato de paladio (11 mg, 0.05 mmol), trifenilfosfina (26 mg, 0.1 mmol) y una solución del compuesto 63 en TF (2 ml) obtenido mediante el proceso 6, a una solución del compuesto 64 a (300 mg, 0.78 mmol) obtenido mediante el proceso 5 en THF (10 ml), y se agitó la mezcla por 90 minutos a 60°C. Después el enfriamiento, la mezcla de reacción se enfrió con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite amarillo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano-acetato de etilo (3:1 v/v) a presión reducida para dar el compuesto 65 (280 mg, 0.67 mmol, 86 %) como un aceite amarillo.

Proceso 8

El compuesto 65 (280 mg, 0.67 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Proceso 2 del Ejemplo 19 para dar el compuesto I-76 (91 mg, 0.23 mmol, 34 %) as cristales amarillo pálido.

P. f.: 101 – 103 °C Solvente de recristalización: diisopropiléter

Análisis elemental para $C_{25}H_{20}FNO_3(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 74.13; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

Encontr. (%): C, 73.92; H, 4.85; N, 3.25; F, 4.35.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.08 (2H, s), 4.48 (2H, dd, *J*=7.2, 7.2 Hz), 6.90 – 7.04 (2H, m), 7.05 – 7.14 (2H, m), 7.38 – 7.50 (5H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 – 7.94 (1H, m), 8.80 – 8.84 (1H, m).

Proceso 9

Se adicionó solución de hidróxido de litio 4 N (0.5 ml, 2 mmol) a una solución del compuesto I-76 (28 mg, 0.067 mmol) obtenida mediante el

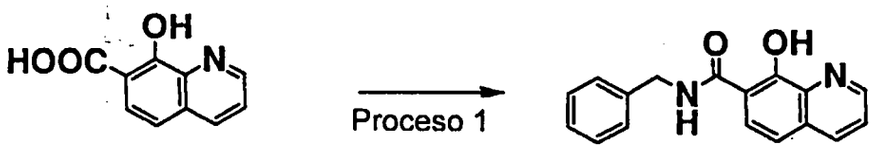
Proceso 8 en etanol (2 ml), y se agitó la mezcla por 3 horas a 70 °C. Se obtuvo un residuo amarillo por evaporación bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino verde brillante obtenido por evaporación bajo presión reducida se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto crudo I-77 (20 mg, 0.054 mmol, 77 %) como cristales verde brillante.

P. f.: 221 – 224 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.20 (2H, s), 7.06 – 7.20 (2H, m), 7.22 – 7.36 (2H, m), 7.38 – 7.56 (5H, m), 7.78 (1H,s), 8.10 – 8.18 (1H, m), 8.80 – 8.12 (1H, m).

Ejemplo 25

Compuesto I-78



66 I-78

Proceso 1

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (346 mg, 1.8 mmol) and 1-hidroxibenzotriazol (237 mg, 1.8 mmol) á una suspensión del compuesto 66 (284 mg, 1.5 mmol) en DMF (10 ml), y se agitó la muestra por 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó gota a gota bencilamina (171 mg, 1.6 mmol) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo, y el completo se agitó por 60 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó agua helada a la mezcla de reacción y el completo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, que se recristalizó de isopropanol para dar el compuesto I-78 (160 mg, 0.57 mmol, 38 %) como

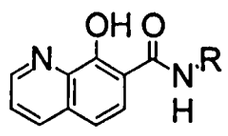
Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_2O_2$

Calc. (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F, 6.12.

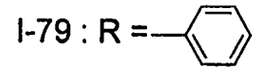
Encontr. (%): C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F, 5.99.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.75 (2H, s), 7.25 – 7.45 (6H, m), 7.50 – 7.58 (1H, m), 8.25 – 8.35 (3H, m), 8.80 – 8.88 (1H, m).

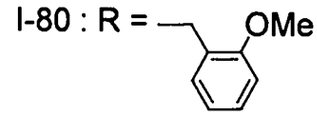
Los compuestos I-79 – I-82 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 25.



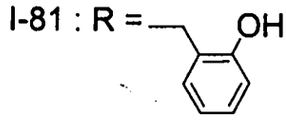
I-79 ~ I-82



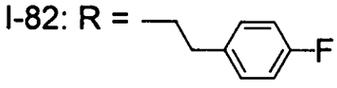
I-79 : R =



I-80 : R =



I-81 : R =



I-82: R =

Compuesto I-79

P. f.: 155 ÷ 157 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}N_2O_2$

Calc. (%): C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60.

Encontr. (%): C, 72.57; H, 4.43; N, 10.67.

NMR ($CDCl_3$) δ: 7.12 – 7.20 (1H, m), 7.36 – 7.48 (3H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.76 – 7.80 (2H, m), 8.20 – 8.38 (2H, m), 8.85 – 8.90 (1H, m), 9.86 – 9.96 (1H, brs).

Compuesto I-80

P. f.: 169 – 171 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}N_2O_3(DMF)_{0.12}$

Calc. (%): C, 69.34; H, 5.37; N, 9.34.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.87 (3H, s), 4.56 – 4.6 (2H, m), 6.90 – 7.06 (2H, m), 7.24 – 7.31 (2H, m), 7.42 – 7.48 (1H, m), 7.64 – 7.70 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m), 8.36 – 8.40 (1H, m), 8.82 – 8.86 (1H, m), 9.20 – 9.30 (1H, m).

Compuesto I-81

P. f.: 218 – 220 °C Solvente de recristalización: cloroformo

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.50 – 4.6 (2H, m), 6.75 – 6.85 (2H, m), 7.26 – 7.30 (2H, m), 7.40 – 7.48 (1H, m), 7.62 – 7.70 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m), 8.36 – 8.40 (1H, m), 8.88 – 8.96 (1H, m), 9.48 – 9.28 (1H, m), 9.60 – 9.74 (1H, brs).

Compuesto I-82

P. f.: 156 – 158 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

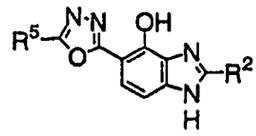
Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_2O_2$

Calc. (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03; F,6.12.

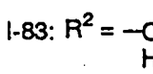
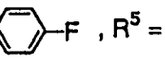
Encontr. (%): C, 69.35; H, 4.77; N, 9.16; F,5.99.

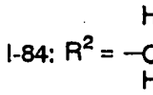
NMR ($CDCl_3$) δ: 2.94 – 3.00 (2H, m), 3.74 – 3.83 (2H, m), 6.98 – 7.06 (2H, m), 7.20 – 7.28 (2H, m), 7.38 – 7.40 (1H, m), 7.50 – 7.56 (1H, m), 7.84 – 7.94 (1H, brs), 8.12 – 8.20 (2H, m), 8.80 – 8.86 (1H, m).

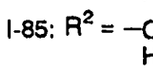
Los compuestos I-83 – I-104 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 10.

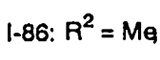


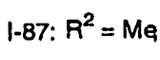
I-83 ~ I-104

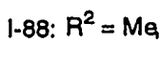
I-83: R^2 =  , R^5 = 

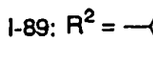
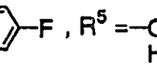
I-84: R^2 =  , R^5 = Et

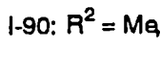
I-85: R^2 =  , R^5 = $CH(CH_3)_2$

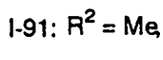
I-86: R^2 = Me, R^5 = 

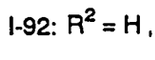
I-87: R^2 = Me, R^5 = 

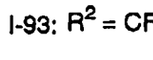
I-88: R^2 = Me, R^5 = 

I-89: R^2 =  , R^5 = 

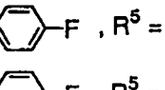
I-90: R^2 = Me, R^5 = 

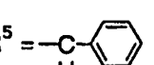
I-91: R^2 = Me, R^5 = 

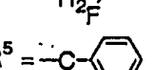
I-92: R^2 = H , R^5 = 

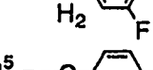
I-93: R^2 = CF_3, R^5 = 

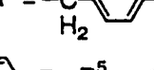
I-94: R^2 = Me , R^5 =

I-95: R^2 = Me , R^5 = 

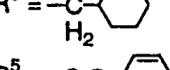
I-96: R^2 = Me , R^5 = 

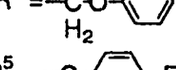
I-97: R^2 = Me , R^5 = 

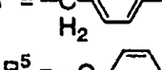
I-98: R^2 = Et , R^5 = 

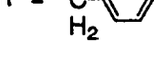
I-99: R^2 = n-propil , R^5 = 

I-100 R^2 = isobutil , R^5 =

I-101 R^2 = isopropil , R^5 = 

I-102 R^2 = CH_2CO_2Et , R^5 = 

I-103 R^2 = $CH_2CH_2CO_2Et$, R^5 = 

I-104 R^2 = $CH_2CH_2CO_2H$, R^5 = 

Compuesto I-83

P. f.: 220 – 224 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{23}H_{16}F_2N_4O_2 . 2H_2O$

Calc. (%): C, 60.79; H, 4.44; N, 12.33; F, 8.36.

Encontr. (%): C, 60.33; H, 3.66; N, 12.02; F, 8.04.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.35 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.17 – 7.24 (4H, m), 7.26 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 – 7.48 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz).

Compuesto I-84

P. f.: 253 – 258 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_4O_2$.

Calc. (%): C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 2.24 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 4.43 (2H, s), 7.21 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.24 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.48 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.93 (1H, d, *J*=8.7 Hz).

Compuesto I-85

P. f.: 242 – 246 °C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}FN_4O_2$. $0.5H_2O$

Calc. (%): C, 63.15; H, 5.02; F, 5.26; N, 15.50.

Encontr. (%): C, 63.27; H, 4.85; F, 5.14; N, 15.36.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (6H, d, *J*=6.9 Hz), 3.30 (1H, quint, *J*=6.9 Hz), 4.27 (2H, s), 7.17 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.20 (2H, dd, *J*=8.7, 1.2 Hz), 7.42 (2H, dd, *J*=9.0, 5.7 Hz), 7.61(1H, d, *J*=8.7 Hz).

Compuesto I-86

P. f.: 239 – 241 °C Solvente de recristalización: diisopropiléter

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}FN_4O_2.(H_2O)_{0.3}$

Calc. (%): C, 61.93; H, 4.16; N, 16.99; F, 5.76.

Encontr. (%): C, 61.94; H, 3.91; N, 16.85; F, 5.67

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.50 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 7.18 – 7.29 (2H, m), 7.36 – 7.51 (3H, m), 12.51 (1H, br).

Compuesto I-87

P. f.: 283 – 284 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}FN_4O_2(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 62.27; H, 4.12; N, 17.09; F, 5.79.

Encontr. (%): C, 62.14; H, 3.85; N, 17.02; F, 5.67

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.09 – 7.19 (2H, m), 7.24 – 7.31

Compuesto I-88

P. f.: 275 – 276 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$

Calc. (%): C, 57.76; H, 3.50; N, 14.97; F, 15.23

Encontr. (%): C, 57.71; H, 3.27; N, 15.00; F, 15.31

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.65 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.76 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 12.53 (1H, s).

Compuesto I-89

P. f.: 294 – 298 °C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{22}H_{14}F_2N_4O_2$.

Calc. (%): C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86.

Encontr. (%): C, 54.37; H, 3.46; F, 8.40; N, 10.91.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.42 (2H, s), 7.19 – 7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.45 – 7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.29 (2H, dd, *J*=9.0, 5.4 Hz).

Compuesto I-90

P. f.: 252 – 254 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para: $C_{17}H_{20}N_4O_2.(H_2O)_{0.3}$

Calc. (%): C, 64.25; H, 6.53; N, 17.63.

Encontr. (%): C, 64.02; H, 6.14; N, 17.53.

NMR (CD_3OD) δ: 1.06 – 1.36 (5H, m), 1.67 – 1.96 (6H, m), 2.86 (2H, d, *J*=6.9 Hz), 4.91 (3H, s), 7.14 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Compuesto I-91

P. f.: 212 – 214 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}N_4O_3.(H_2O)_{0.4}$

NMR (CD_3OD) δ: 2.53 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.99 – 7.04 (1H, m), 7.08 – 7.15 (3H, m), 7.30 – 7.35 (2H, m), 7.58 (1H,d, *J*=8.7 Hz).

Compuesto I-92

P. f.: 249 – 252 °C Solvente de recristalización: metanol – acetonitrilo – agua

Análisis elemental para $C_{16}H_{11}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 61.93; H, 3.57; N, 18.06; F, 6.12.

Encontr. (%): C, 61.58; H, 3.61; N, 18.04; F, 6.01.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.68 (1H, s), 10.85 (1H, brs).

IR (KBr) : 3427, 1639 cm^{-1}.

Compuesto I-93

P. f.: 279 – 281 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$

Calc. (%): C, 53.98; H, 2.66; N, 14.81; F, 20.09.

Encontr. (%): C, 53.93; H, 2.57; N, 14.83; F, 19.80.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.40 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 11.09 (1H, brs), 14.36 (1H, brs).

IR (KBr) : 3400, 1644 cm^{-1}.

Compuesto I-94

P. f.: 119 – 121 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}N_4O_2$

Calc. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

Encontr. (%): C, 63.81; H, 5.49; N, 15.71.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.21

Compuesto I-95

P. f.: 222 – 224 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}N_4O_2$

Calc. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

Encontr. (%): C, 66.77; H, 4.95; N, 17.28.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.16 (5H, m), 7.45 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 12.50 (1H, brs).

Compuesto I-96

P. f.: 257 – 259 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}N_4O_2$

Calc. (%): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49.

Encontr. (%): C, 66.27; H, 4.86; N, 17.17.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.29 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J*=7.7 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.44 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 12.52 (1H, brs).

Compuesto I-97

P. f.: 250 – 252 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{15}H_{12}N_4O_2S$

Calc. (%): C, 57.68; H, 3.87; N, 17.94; S, 10.27.

Encontr. (%): C, 57.54; H, 3.76; N, 17.79; S, 10.19.

NMR (CD_3OD) δ: 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.10 (1H, brs), 7.13 – 7.15 (1H, m), 7.37 – 7.38 (1H, m), 7.42 – 7.35 (1H, m), 7.53 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Compuesto I-98

Calc. (%): C, 63.90; H, 4.47; N, 16.56; F, 5.62.

Encontr. (%): C, 64.08; H, 4.08; N, 16.55; F, 5.59.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J*=7.6 Hz), 3.00 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 4.28 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.35 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J*=8.5 Hz).

Compuesto I-99

P. f.: 214 – 216 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

Encontr. (%): C, 62.76; H, 4.55; N, 15.34; F, 5.17.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (3H, t, *J*=7.4 Hz), 1.91 (2H, m, *J*=7.5 Hz), 2.93(2H, t, *J*=7.6 Hz), 4.27 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.50 (1H, d, *J*=8.6 Hz).

Compuesto I-100

P. f.: 224 – 226 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 65.56; H, 5.23; N, 15.29; F, 5.19.

Encontr. (%): C, 65.49; H, 5.08; N, 15.20; F, 5.18.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, *J*=6.7 Hz), 2.26 (1H, m, *J*=6.7 Hz), 2.82 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.23 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J*=8.5 Hz).

Compuesto I-101

P. f.: 221 – 223 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (6H, d, *J*=7.0 Hz), 3.28 (1H, m, *J*=7.0 Hz), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.24 (1H, d, *J*=8.9 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, dd, *J*=8.5, 0.6 Hz).

Compuesto I-102

P. f.: 98 – 100 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{20}H_{17}FN_4O_4$

Calc. (%): C, 60.60; H, 4.32; N, 14.13; F, 4.79.

Encontr. (%): C, 59.53; H, 4.19; N, 13.63; F, 4.68.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 4.12(2H, s), 4.28 (2H, s), 4.29 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 7.07 (2H, m), 7.20 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J*=9.5 Hz).

Compuesto I-103

P. f.: 179 – 181 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{21}H_{19}FN_4O_4$

Calc. (%): C, 61.46; H, 4.67; N, 13.65; F, 4.63.

Encontr. (%): C, 60.98; H, 4.44; N, 13.49; F, 4.51.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.91 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.20 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 4.27(2H, s), 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J*=8.5 Hz).

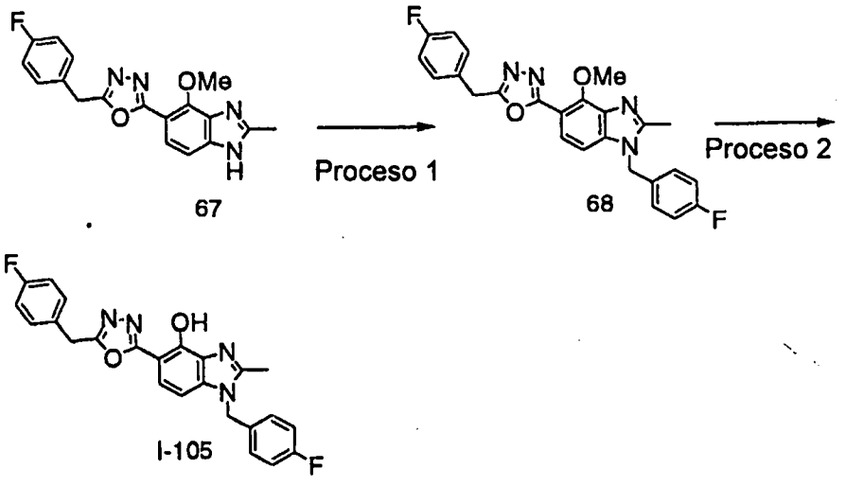
Compuesto I-104

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}FN_4O_4$

Calc. (%): C, 59.69; H, 3.95; N, 14.65; F, 4.97.

Encontr. (%): C, 58.72; H, 3.73; N, 14.33; F, 4.78.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.92 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 3.21 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, m), 7.17 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.40 (2H, m), 7.52 (1H, dd, *J*=8.4, 0.7 Hz).



Proceso 1

Se adicionó hidruro de sodio (60 %, 68 mg, 1.70 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (319 mg, 1.70 mmol) a una solución del compuesto 67 (440 mg, 1.30 mmol) en THF (4 ml) – DMF (1 ml) bajo enfriamiento en hielo, y se agitó la mezcla por 1 horas bajo enfriamiento en hielo y por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristalizó de acetato de etilo. El Compuesto 68 (191 mg, 0.430 mmol, 33 %) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.57 (3H, s), 4.26(2H, s), 4.41 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.94 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.01–7.06 (6H, m), 7.36 (2H, dd, *J*=9.0, 5.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Proceso 2

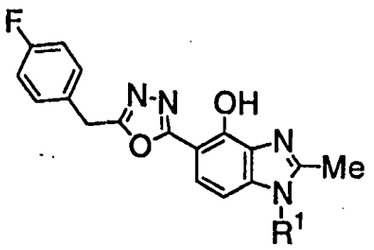
El compuesto I-105 se sintetizó de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

Calc. (%): C, 66.66; H, 4.20; F, 8.79; N, 12.96.

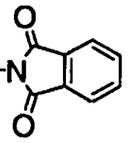
Encontr. (%): C, 66.57; H, 4.13; F, 8.57; N, 12.92.

NMR (DMSO-d_6)δ: 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.48 (2H,s), 7.13 – 7.20 (6H, m), 7.21 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.44 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, *J*=8.7 Hz).

Los compuestos I-106 – I-121 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 26.



I-106 ~ I-121

I-106: R^1 = n-propilo
I-107: R^1 = isopropilo
I-108: R^1 = Me
I-109: R^1 = CH_2OEt
I-110: R^1 = isobutilo
I-111: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CO_2Et$
I-112: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CO_2H$
I-113: R^1 = CH_2CO_2Et
I-114: R^1 = CH_2CO_2H
I-115: R^1 = CH_2CONH_2
I-116: R^1 = $CH_2CONHEt$
I-117: R^1 = $CH_2CH_2CH_2CONH_2$
I-118: R^1 = $CH_2CH_2CH_2OCH_2CH{=}CH_2$
I-119: R^1 = $CH_2CH_2CH_2OH$
I-120: R^1 = 
I-121: R^1 = $CONMe_2$

Compuesto I-106

P. f.: 165 – 166 °C Solvente de recristalización: etanol – dietiléter

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

Encontr. (%): C, 65.70; H, 5.19; F, 5.05; N, 15.27.

NMR (DMSO-d_6) δ: 0.87 (3H, t, *J*=7.4 Hz), 1.73 (2H, sextet, *J*=7.2 Hz), 2.58 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 7.16 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, *J*=8.7 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 65.56; H, 5.23; F, 5.19; N, 15.29.

Encontr. (%): C, 65.59; H, 5.19; F, 4.96; N, 15.22.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.55 (6H, d, *J*=6.9 Hz), 2.58 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.74 (1H, quint, *J*=6.9 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.48 (2H, dd, *J*=8.4, 5.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Compuesto I-108

P. f.: 240 – 243 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 63.90; H, 4.47; F, 5.62; N, 16.56.

Encontr. (%): C, 63.63; H, 4.50; F, 5.46; N, 16.33.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.54 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.14 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, *J*=9.0, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Compuesto I-109

P. f.: 195 – 197 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_3$

Calc. (%): C, 62.82; H, 5.01; F, 4.97; N, 14.65.

Encontr. (%): C, 62.64; H, 5.00; F, 4.83; N, 14.52.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 2.68 (3H, s), 3.46 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 4.37 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=8.7 Hz).

Compuesto I-110

P. f.: 203 – 205 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{21}H_{21}FN_4O_2.0.5H_2O$

Calc. (%): C, 65.07; H, 5.67; F, 4.90; N, 14.45.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, *J*=6.6 Hz), 2.20 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.88 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 4.37 (2H, s), 6.87 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.35 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.49 (1H, d, *J*=8.4 Hz).

Compuesto I-111

P. f.: 154 – 156 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{23}H_{23}FN_4O_4.1.1H_2O$

Calc. (%): C, 60.28; H, 5.54; F, 4.15; N, 12.23.

Encontr. (%): C, 59.97; H, 5.08; F, 4.37; N, 12.10.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 2.10 (2H, quint, *J*=7.1 Hz), 2.36 (2H, t, *J*=6.7 Hz), 2.62 (3H, s), 4.15 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 4.17 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 6.94 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.34 (2H, dd, *J*=8.7, 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, *J*=8.7 Hz).

Compuesto I-112

P. f.: 219 – 221 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{21}H_{19}FN_4O_4$.

Calc. (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

Encontr. (%): C, 61.38; H, 4.57; F, 4.43; N, 13.59.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.92 (2H, quint, *J*=7.3 Hz), 2.30 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 4.19 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 4.37 (2H, s), 7.17 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

Compuesto I-113

P. f.: 246 – 248 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{21}H_{19}FN_4O_4$.

Calc. (%): C, 61.46; H, 4.67; F, 4.63; N, 13.65.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.51 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Compuesto I-114

P. f.: 291 – 292 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}FN_4O_4.1.4H_2O$

Calc. (%): C, 55.99; H, 4.40; F, 4.66; N, 13.75.

Encontr. (%): C, 55.69; H, 4.10; F, 4.45; N, 13.49.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compuesto I-115

P. f.: 292 – 297 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}FN_5O_3.1.0H_2O$

Calc. (%): C, 57.14; H, 4.54; F, 4.76; N, 17.54.

Encontr. (%): C, 56.99; H, 4.22; F, 5.04; N, 17.49.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.48 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, brs), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, brs).

Compuesto I-116

P. f.: 292 – 295 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{21}H_{20}FN_5O_3.0.8H_2O$

Calc. (%): C, 59.51; H, 5.14; F, 4.48; N, 16.52.

Encontr. (%): C, 59.56; H, 4.73; F, 4.31; N, 16.69.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.48 (3H, s), 3.07 – 3.16 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.3 Hz).

Compuesto I-117

P. f.: 270 – 272 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{21}H_{20}FN_5O_3.0.2H_2O$

Calc. (%): C, 61.07; H, 4.98; F, 4.60; N, 16.96.

Encontr. (%): C, 61.15; H, 4.87; F, 4.44; N, 16.74.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.91 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.11 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 6.81 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Compuesto I-118

P. f.: 128 – 130 °C Solvente de recristalización: etanol – dietiléter

Análisis elemental para $C_{23}H_{23}FN_4O_3$.

Calc. (%): C, 65.39; H, 5.49; F, 4.50; N, 13.26.

Encontr. (%): C, 65.36; H, 5.34; F, 4.38; N, 13.19.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.06 (2H, quint, J = 6.1 Hz), 2.64 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 – 3.95 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.27 (2H, s), 5.19 – 5.32 (2H, m), 5.87 – 5.97 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 – 7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compuesto I-119

P. f.: 146 – 148 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}FN_4O_3.1.2H_2O$

Calc. (%): C, 59.46; H, 5.34; F, 4.70; N, 13.87.

Encontr. (%): C, 59.69; H, 5.45; F, 4.66; N, 12.92.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.04 (2H, quint, J = 6.2 Hz), 2.66 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 – 7.08 (2H, m), 7.35 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Compuesto I-120

P. f.: 246 – 247 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{28}H_{22}FN_5O_4$

Calc. (%): C, 65.75; H, 4.34; F, 3.71; N, 13.69.

Encontr. (%): C, 65.66; H, 4.34; F, 3.69; N, 13.69.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.08 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.55 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 – 7.85 (4H, m).

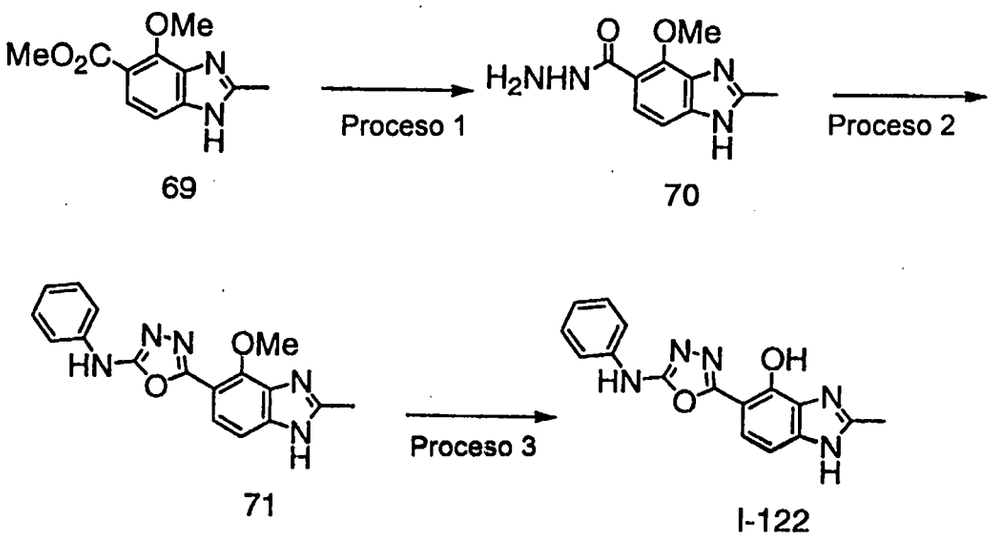
Compuesto I-121

P. f.: 245 – 249 °C Solvente de recristalización: etanol – acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$ – CD_3OD) δ: 2.67 (3H, s), 2.82 – 3.35 (6H, brs), 4.29 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 – 7.09 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Ejemplo 27

Compuesto I-122



Proceso 1

2 horas. Se adicionó hidrazina monohidratada (16.3 ml) a la mezcla de reacción y se reflujó por 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo cristalino café oscuro, que se lavó con isopropanol par dar el compuesto 70 (5.28 g, 24.0 mmol, 88 %) as cristales café pálido

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.14 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

Proceso 2

Se adicionó fenil isotiocianato (92 mg, 0.681 mmol) a una solución del compuesto 70 (150 mg, 0.681 mmol) en tolueno (3 ml) – THF (3 ml) – DMF (3 ml), y se agitó la mezcla por 30 minutos a 80 °C. Se adicionó diciclohexilcarbodiimida (155 mg, 0.749 mmol) a la mezcla de reacción y el completo se agitó por 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel.. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eludido con cloroformo – metanol (9:1 v/v) bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristalizó de isopropanol para dar el compuesto 71 (143 mg, 0.445 mmol, 65 %) como colores incoloros.

P. f.: 231.5 – 233 °C Solvente de recristalización: isopropanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}N_5O_2$

Calc. (%): C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79.

Encontr. (%): C, 63.18; H, 4.67; N, 21.35.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 4.32 (3H, brs), 6.98 – 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.34 – 7.39 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.57 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

Proceso 3

El compuesto I-122 (75 mg, 0.244 mmol) se sintetizó como cristales a partir del compuesto 71 (358 mg, 1.11 mmol, 22 %) de la misma manera que en el proceso 1 del Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: metanol

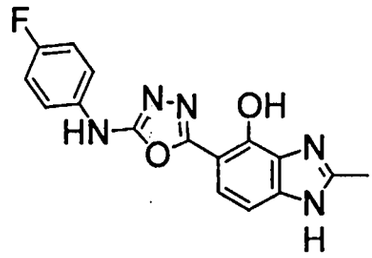
Análisis elemental para $C_{16}H_{13}N_5O_2.(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 60.75; H, 4.46; N, 22.14.

Encontr. (%): C, 60.55; H, 4.49; N, 21.77.

NMR (CD_3OD) δ: 2.61 (3H, s), 7.05 – 7.16 (2H, m), 7.36 – 7.41 (2H, m), 7.50 – 7.58 (3H, m).

El compuesto I-123 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 27.



I-123

Compuesto I-123

P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}NF_5O_2.(H_2O)_{1.0}$

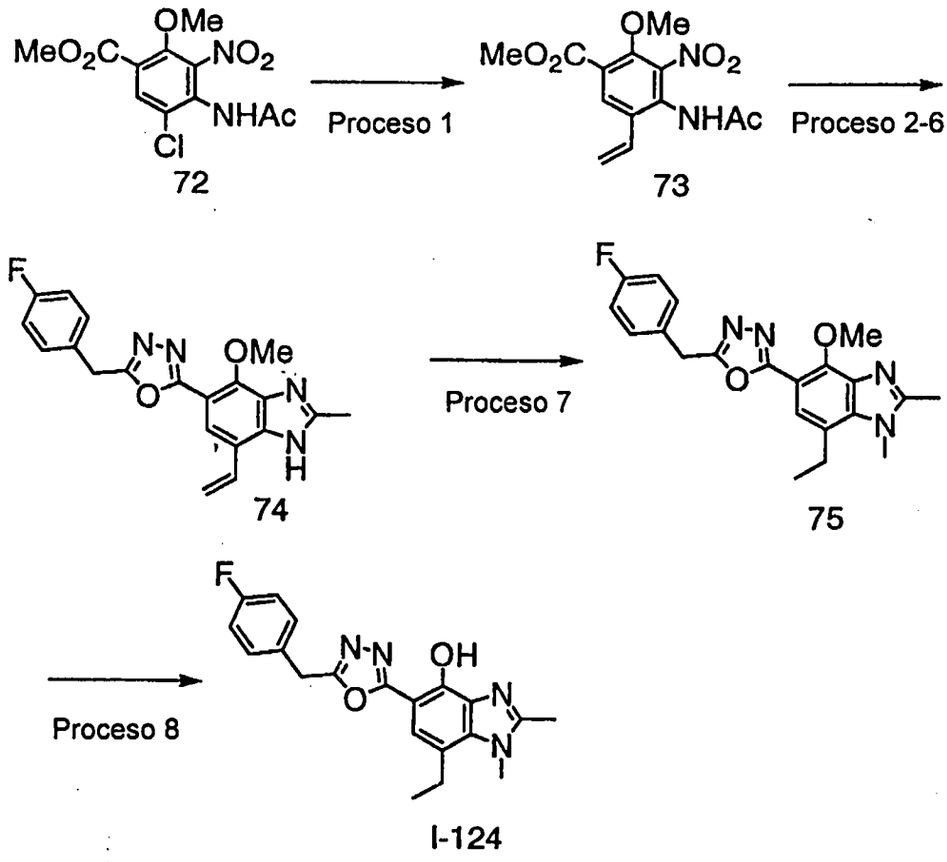
Calc. (%): C, 55.98; H, 4.11; N, 20.40; F, 5.53.

Encontr. (%): C, 56.01; H, 4.23; N, 20.16; F, 5.31.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.57 (3H, s), 7.18 – 7.26 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 – 7.67 (2H, m), 10.81 (1H, brs).

Ejemplo 28

Compuesto I-124



Proceso 1

Se adicionó una solución de tri-*terc*-butilfosfina (133 mg, 0.605 mmol) en dioxano (6 ml) y tributilvinilestaño (3.15 ml, 10.5 mmol) a una suspensión del compuesto 72 (3.03 g, 10.0 mmol), fluoruro de cesio (3.45 g, 22.7 mmol) y tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) (137 mg, 0.150 mmol) en dioxano (6 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla por 24 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró a través de sílica gel y se lavó un residuo remanente con acetato de etilo. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión

reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano – acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presilón reducida para dar el compuesto 73 (419 mg, 14 %) como cristales amarillos.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.13 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.57 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 10.8, 17.4 Hz), 8.25 (1H, s).

Proceso 2 – 6

El compuesto 74 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 3 y 9.

Proceso 7

Se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 atm una suspension del compuesto 74 (153 mg, 0.420 mmol) y carbon paladio al 10% (16.4 mg) en metanol (5 ml) por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, evaporó bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo – metanol (30:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 75 (111 mg, 72 %) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.66 (3H, s), 3.03 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.54 (1H, s).

Proceso 8

El compuesto I-124 (71 mg, 64 %) se sintetizó como cristales incoloros a partir del compuesto 75 (111 mg, 0.303 mmol) de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 181 – 182 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}FN_4O_2$

Calc. (%): C, 64.76; H, 4.86; N, 15.90; F, 5.39.

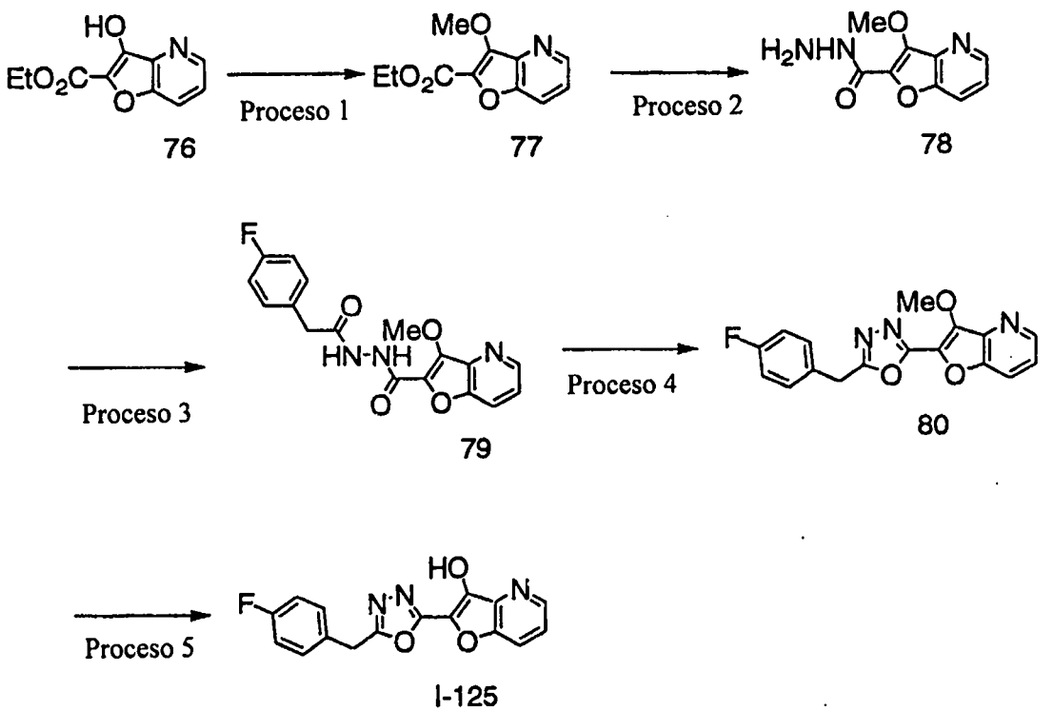
Encont. (%): C, 65.15; H, 5.01; N, 15.32; F, 5.13.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.54 (3H, s), 3.02 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.44 (2H, m), 10.39 (1H, brs).

IR (KBr) : 3421, 1621 cm^{-1}.

Ejemplo 29

Compuesto I-125



76 77 78 79 80 I-125

Proceso 1

Se adicionó yoduro de metilo (3.50 ml, 56.2 mmol) a una suspensión del compuesto 76 (3.85 g, 18.6 mmol) descrito en la literatura (J. Heterocycl. Chem., 23, 665 – 668, (1986)) y carbonato de potasio (5.14 g, 37.2 mmol) en acetona – DMF (4:1 v/v, 75 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 2 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N bajop en enfriamiento en hielo, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporacilón bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fraccionesque contenían el producto deseado eluido con hexano – acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristalizó de diisopropiléter – hexano para dar el compuesto 77 (2.45 g, 60 %) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.57 (3H, s), 7.38 (1H, dd, *J* = 4.5, 8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.7 Hz), 8.61 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.5 Hz).

Proceso 2

Se adicionó hidrazina monohidratada (5 ml) a una solución del compuesto 77 (2.37 g, 10.7 mmol) en etanol (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrio a 0°C, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con etanol para dar el compuesto 78 (1.59 g, 72 %) como cristales incoloros.

Proceso 3

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.66 g, 8.66 mmol) a una suspensión del compuesto 78 (1.59 g, 7.67 mmol), ácido *p*-fluorofenilacetico (1.33 g, 8.46 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (203 mg, 1.50 mmol) in THF – DMF (4:1 v/v, 37.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 2 horas. Se adicionó agua (75 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego, se adicionó agua (75 ml) bajo enfriamiento en hielo, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron on agua para dar el compuesto 79 (2.36 g, 90 %) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.55 (2H, s), 4.42 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 4.7, 8.6 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 1.2, 8.7 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 1.2, 4.7 Hz), 9.96 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

Proceso 4

Se reflujó una mezcla del compuesto 79 (314 mg, 0.915 mmol) y oxicloruro de fósforo (3 ml) por 3 horas. Se retiró un exceso de oxicloruro de fósforo bajo presión reducida para dar el residuo, al cual se adicionó agua helada y se neutralizó con solución de hidróxido de sodio 1N. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y recristalizaron de acetato de etilo para dar el compuesto 80 (205 mg, 69 %) como cristales café pálido.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.30 (2H, s), 4.57 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.62 (1H, m).

Proceso 5

El compuesto I-125 (82 %) se sintetizó como un cristal incoloro de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 220 – 223 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{16}H_{10}FN_3O_3$

Calc. (%): C, 61.74; H, 3.24; N, 13.50; F, 6.10.

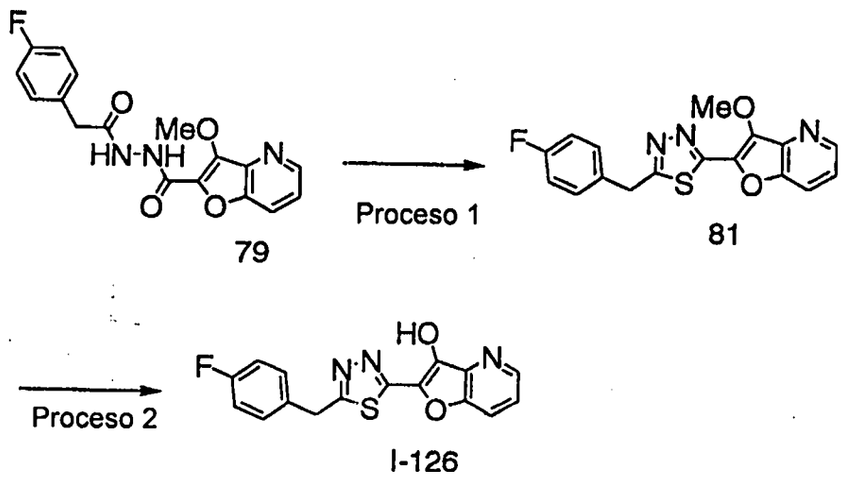
Encont. (%): C, 61.73; H, 2.92; N, 13.51; F, 5.92.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 4.5, 8.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 1.2, 4.5 Hz), 11.71 (1H, brs).

IR (KBr) : 3431, 1651 cm^{-1}.

Ejemplo 30

Compuesto I-126



Proceso 1

Se adicionó el reactivo de Lawesson (1.20 g, 2.82 mmol) a una suspension del compuesto 79 (482 mg, 1.40 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente ,y se reflujó la muestra por 1 hora. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que

contenían el compuesto deseado eluido con cloroformo – metanol (50:1 v/v) bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristalizó de acetato de etilo – hexano para dar el compuesto 81 (383 mg, 88 %) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.49 (2H, s), 4.55 (3H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.34 (1H, dd, *J* = 4.7, 8.4 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.7 Hz).

Proceso 2

El compuesto I-126 (86 %) se sintetizó como cristales pálidos, de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 261 – 265 °C Solvente de recristalización: DMF – acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{16}H_{10}FN_3O_2S$

Calc. (%): C, 58.71; H, 3.08; N, 12.84; F, 5.80; S, 9.80.

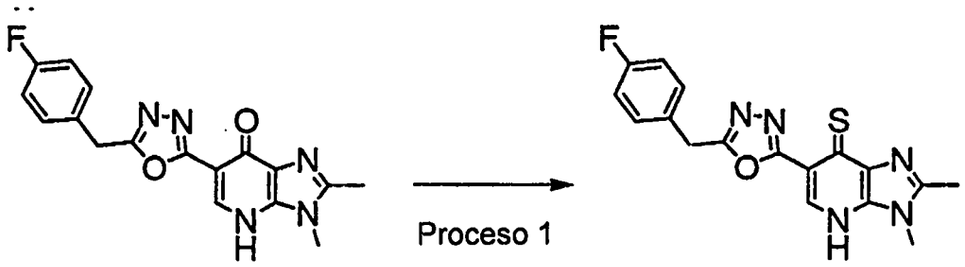
Encont. (%): C, 58.47; H, 2.88; N, 12.75; F, 5.59; S, 9.54.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.54 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, dd, *J* = 4.7, 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz), 8.62 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.7 Hz), 12.05 (1H, brs).

IR (KBr) : 3448, 1637 cm^{-1}.

Ejemplo 31

Compuesto I-127



I-62 I-127

Proceso 1

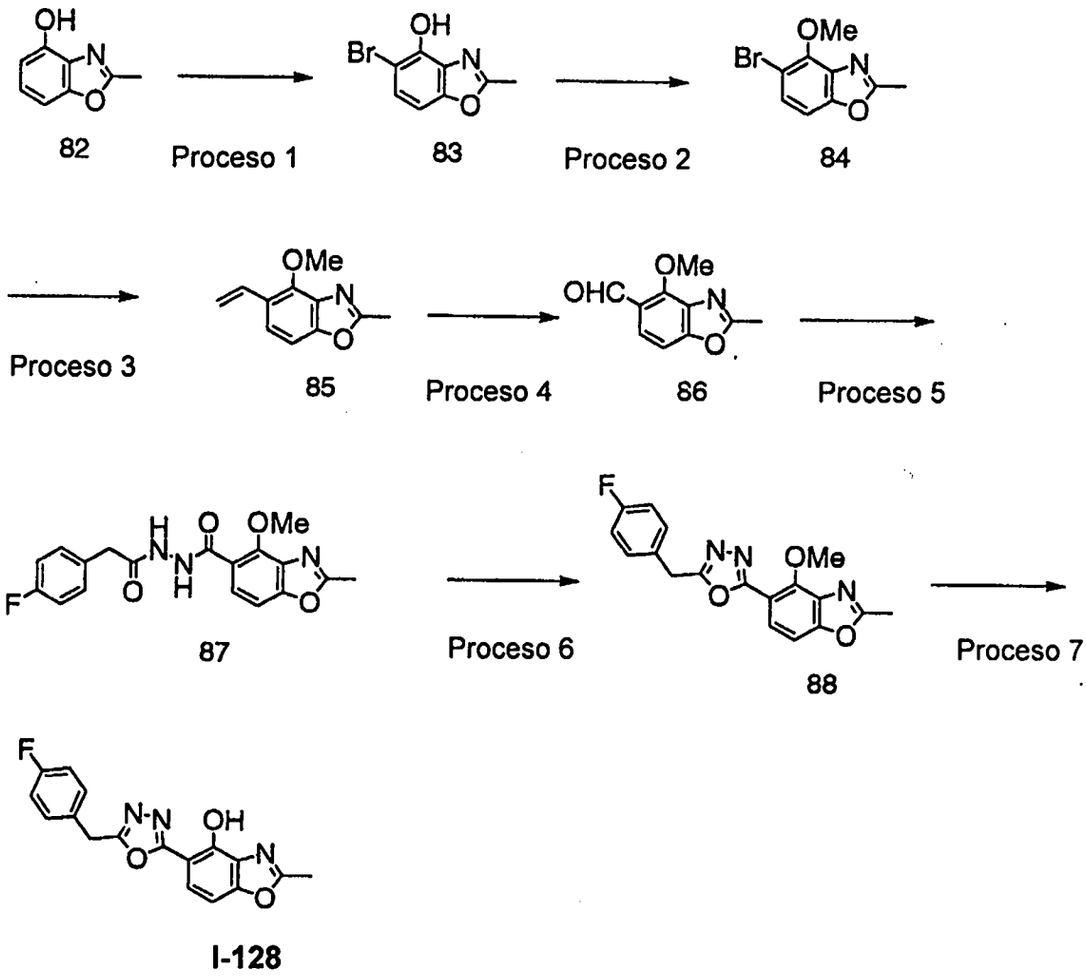
Se adicionó pentasulfuro de fósforo (282 mg, 1.27 mmol) a una susupensión del compuesto I-62 (393 mg, 1.16 mmol) en piridina (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 6 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción agua (12 ml) y ácido clorhídrico 2 N (4 ml) bajo enfriamiento en hielo. Se recolectaron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se recristalizaron de DMF para dar el compuesto I-127 (111 mg, 27 %) como cristales incoloros.

P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: DMF

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.42 (2H, m), 9.21 (1H, s), 14.37 (1H, brs).

Ejemplo 32

Compuesto I-128



Proceso 1

Se adicionó una solución de diisopropilamina (0.36 ml, 2.57 mmol) y *N*-bromosuccinimida (4.57 g, 25.7 mmol) en diclorometano (150 ml) a una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzoxazol 82 (3.83 g, 25.7 mmol) en diclorometano (85 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción agua y ácido colrhídrico al 10 % y el completo se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 10%, solución de sulfito de sodio al 5 % y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo cristalino obtenido

por evaporación bajo presión reducida se lavó con hexano – diisopropiléter (1:1v!v)para dar el compuesto crudo 83 (4.83 g) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.71 (3H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.39 (1H, brs).

Proceso 2

Se adicionó carbonato de potasio (3.68 g, 26.7 mmol) y yoduro de metilo (1.91 ml, 30.8 mmol) a una solución del compuesto 83 (4.67 g, 20.5 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción agua y ácido clorhídrico al 10 %, y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 10 %, solución de sulfito de sodio al 5% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se recolectaron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano – acetato de etilo (5:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 84 (3.46 g, 70 %) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.62 (3H, s), 4.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

Proceso 3

Se adicionó una solución del compuesto 84 (740 mg, 3.06 mmol) en dioxano (8 ml), una solución de tri-*terc*-butilfosfina (37 mg, 0.183 mmol) en dioxano (4 ml) y tributilvinilestaño (0.98 ml, 3.36 mmol) a una mezcla de fluoruro de cesio (1.02 g, 6.73 mmol) y tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (0) (42 mg, 0.0459 mmol), y se agitó la mezcla por 15 horas a 80 °C bajo atmósfera de argón. Luego, se adicionó a la mezcla de reacción diisopropiléter y los materiales insolubles se filtraron, se concentró el filtrado. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel.. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano – acetato de etilo (8:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 85 (260 mg, 45 %) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.24 (1H, dd, J = 11.4, 1.5 Hz), 5.68 (1H, dd, J = 17.7, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 17.7, 11.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Proceso 4

Se adicionó N-óxido de trimetilamina dihidratado (191 mg, 1.72 mmol), agua (0.4 ml) y solución de tetaóxido de osmio al 5 % (0.40 ml, 0.0782 mmol) a

una solución del compuesto 85 (296 mg, 1.56 mmol) in THF (8 ml) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción tiosulfato de sodio al 5 % y el completo se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 10%, solución suturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y secada sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el diol intermediario (320 mg) como un aceite café. Se adicionó una solución de peryodato de sodio (362 mg, 1.69 mmol) en agua (3 ml) a una solución del diol intermediario (315 mg, 1.41 mmol) en THF (12 ml) bajo enfriamiento en hielo, y se agitó la mezcla por 2 horas. Se adicionó Agua la mezcla de reacción y el completo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto 86 (245 mg, 82%) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.64 (3H, s), 4.49 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 8.4, 0.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.47 (1H, d, J = 0.9 Hz).

Proceso 5

Se adicionó 2-Metil-2-buteno (4 ml), a solution de clorito de sodio (590 mg, 6.53 mmol) en agua (6 ml) y fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado (783 mg, 5.02 mmol) a una solución del compuesto 86 (240 mg, 1.26 mmol) en metanol (5 ml) – dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió con solución de tiosulfato al 5 % y agitada por 10 minutos a temperatura ambiente, se acidificó con solución de ácido cítrico al 5 % y extraida con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el ácido carboxílico intermediario (264 mg). El compuesto 87 (330 mg, 74 %) se sintetizó como cristales incoloros a partir el ácido carboxílico intermediario (264 mg, 1.26 mmol) de la misma manera que en el Proceso 2 del Ejemplo 9.

Proceso 6

El compuesto 88 (128 mg, 77 %) se sintetizó como cristales incoloros a partir del compuesto 87 (176 mg, 0.493 mmol) de la misma manera que en el Proceso 3 del Ejemplo.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.64 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.41 (3H, s), 7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Proceso 7

El compuesto I-128 (79 mg, 67 %) se sintetizó como cristales incoloros a partir del compuesto 88 (123 mg, 0.362 mmol) de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 178 – 179 °C Solvente de recristalización: cloroformo – etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}FN_3O_3$

Calc. (%): C, 62.77; H, 3.72; N, 12.92; F, 5.84.

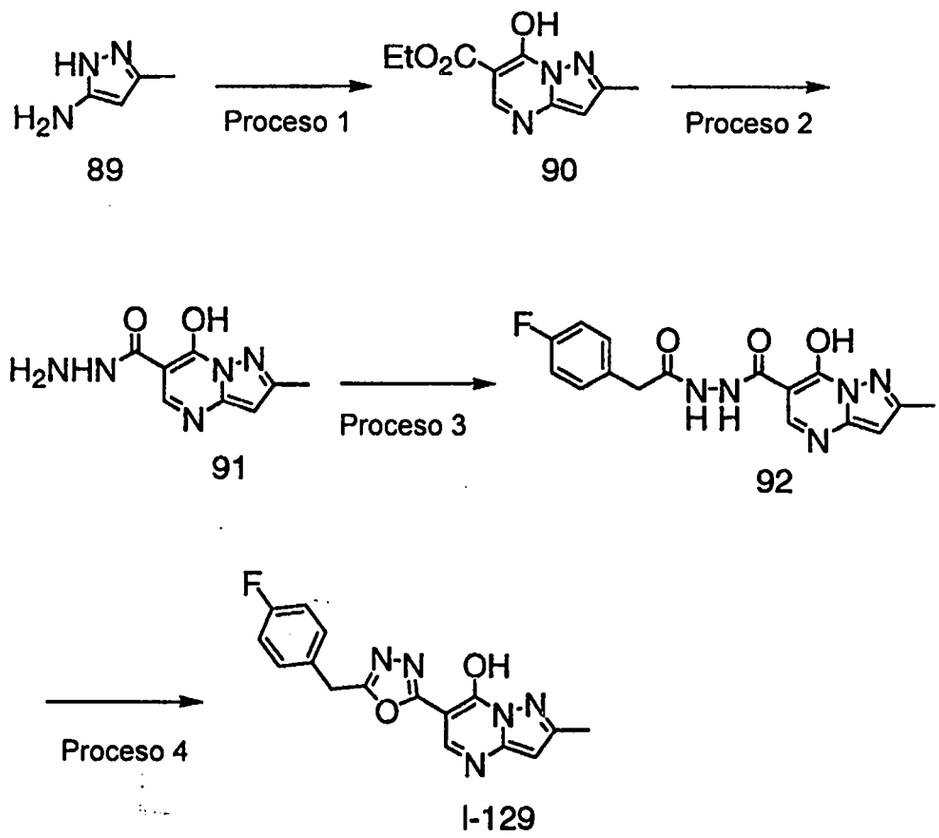
Encont. (%): C, 62.71; H, 3.62; N, 12.88; F, 5.72.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.66 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.35 (2H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 10.73 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1649, 1612, 1549, 1518, 1489, 1381, 1232 cm^{-1}.

Ejemplo 33

Compuesto I-129



Proceso 1

Se adicionó ethoximetilenemalonato de dietilo (47.0 ml, 230 mmol) a una solución del compuesto 89 (22.4 g, 231 mmol) en ácido acético (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 2 horas. Después de enfriar a 0° C, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con etanol y dietiléter para dar el compuesto 90 (34.4 g, 67 %) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.12 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.94 (1H, brs).

Proceso 2

Se reflujó una mezcla del compuesto 90 (2.00 g, 10.7 mmol) e hidrazina monohidratada (2 ml) por 15 horas. Después, se adicionó agua (8 ml) ala mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua y dietiléter y dietiléter para dar el compuesto 91 (1.27 g, 68 %) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (3H, s), 6.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.83 (1H, brs).

Proceso 3

El compuesto crudo 92 se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 29.

Proceso 4

El compuesto I-129 (9 % rendimiento total) se sintetizó como cristales café claros a partir del compuesto 91 de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

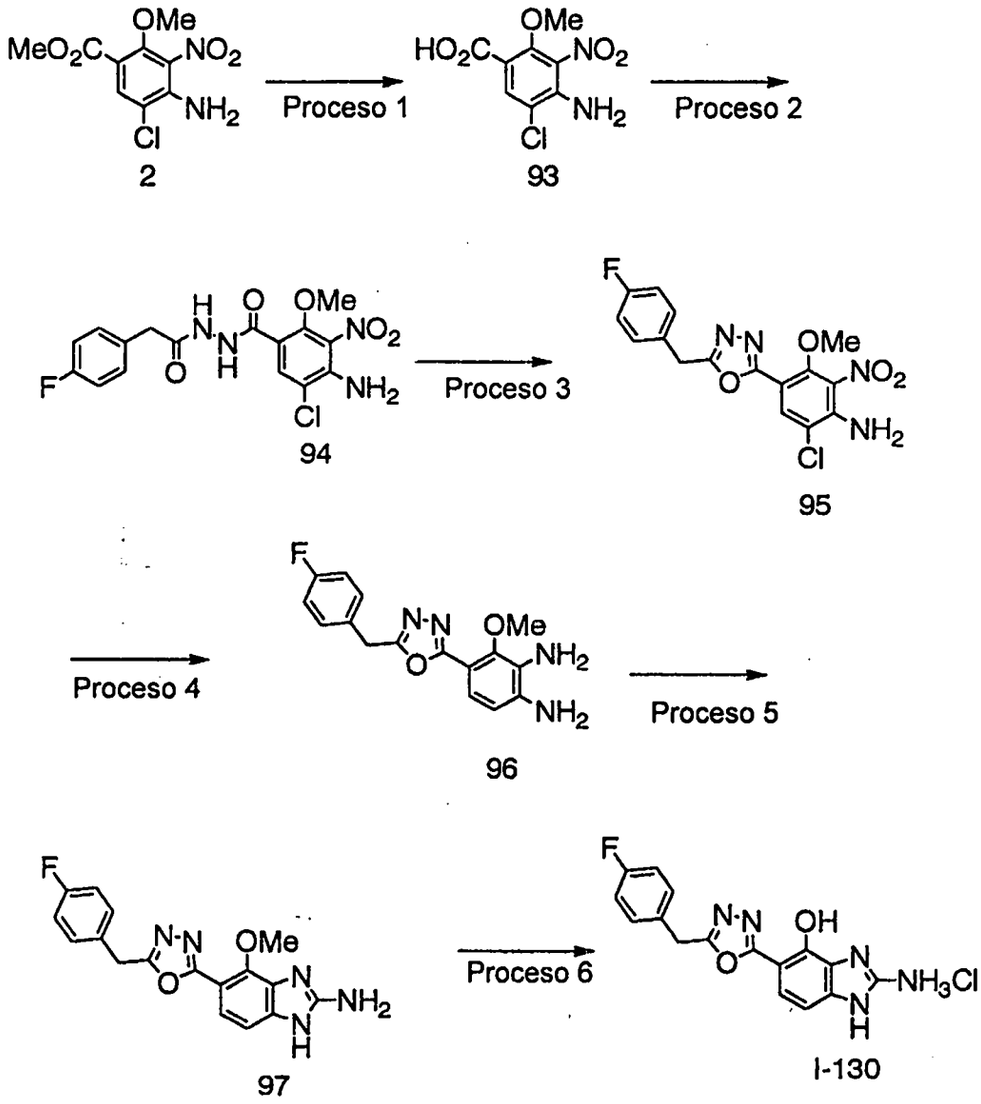
P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo – metanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.32 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.57 (1H, s), 13.14 (1H, brs).

IR (KBr): 3427, 1674 cm^{-1}.

Ejemplo 34

Compuesto I-130



Proceso 1

Se adicionó solución de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) a una solución del Compuesto 2 (2.00 g, 7.67 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 50 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N bajo enfriamiento en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto 93 (1.95 g).

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.03 (3H, s), 5.87 (2H, brs), 8.17 (1H, s).

Proceso 2

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.68 g, 8.76 mmol) a una solución del Compuesto 93 (1.95 g), hidrazida de *p*-fluorofenilacético (1.48 g, 8.80 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (213 mg, 1.58 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1 hora. Se adicionó Agua (180 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después del enfriamiento en hielo, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua y dietiléter para dar el compuesto 94 (3.04 g, 100 % a partir del compuesto 2) como cristales amarillos.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.59 (2H, brs), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.56 (1H, s), 10.09 (1H, brs), 10.27 (1H, brs).

Proceso 3

El compuesto 95 (72 %) se sintetizó como cristales amarillos de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 9

Proceso 4

Se agitó una suspensión del Compuesto 95 (2.12 g, 5.60 mmol), carbón paladio al 10 % (402 mg) y trietilamina (8 ml) en metanol (80 ml) bajo atmósfera de hidrógeno 4 atm por 15 horas. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y secado sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino obtenido por evaporación bajo presión reducida se recristalizó de acetato de etilo – hexano para dar el compuesto 96 (1.54 g, 88 %) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.55 (4H, br), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (2H, m).

Proceso 5

Se adicionó gota a gota una del compuesto 96 (493 mg, 1.57 mmol) en metanol (5 ml)a una solución de bromuro de cianógeno (181 mg, 1.62 mmol) en

agua (2.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 20 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio y agua bajo enfriamiento en hielo. Se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua para dar el compuesto 97 (504 mg, 95 %) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.04 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.42 (2H, brs), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, m), 11.18 (1H, brs).

Proceso 6

El compuesto I-130 (63 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4. The yield was 63 %.

P. f.: 261 – 266 °C RecrystallizedSolvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para C16H13ClFN5O2(H2O)0.4

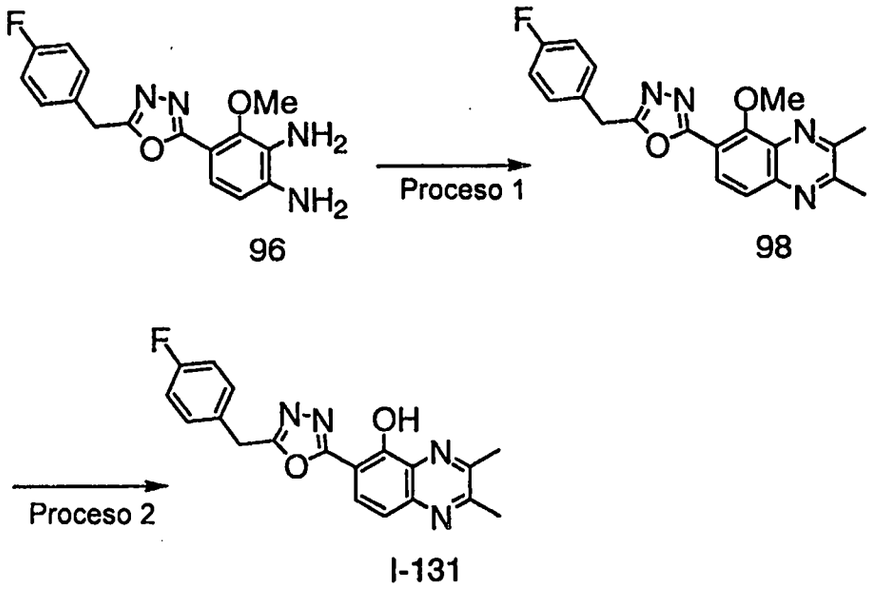
Calc. (%): C, 51.83; H, 3.81; N, 18.89; Cl, 9.56; F, 5.12.

Encont. (%): C, 51.91; H, 3.35; N, 18.75; Cl, 9.60; F, 5.02.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.39 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (2H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.93 (1H, brs).

IR (KBr): 1697 cm^{-1}.

Ejemplo 35



96 98 I-131

Proceso 1

Se adicionó diacetilo (89.9 mg, 1.04 mmol) a una solución del compuesto 96 (222 mg, 0.706 mmol) en etanol (2 ml) at 60 °C, y la mezcla se reflujó por 7 horas. Después de enfriar a 0°C, se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con etanol para dar el compuesto 98 (97.2 mg, 38 %) como cristales amarillos.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.9 Hz).

Proceso 2

El compuesto I-131 (75 %) se sintetizó como cristales café pálido, de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 226 – 228 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}FN_4O_2$

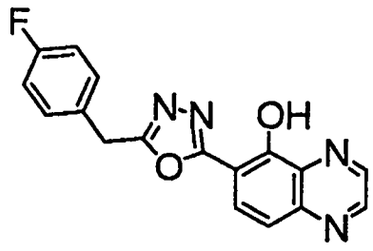
Calc. (%): C, 65.14; H, 4.32; N, 15.99; F, 5.42.

Encont. (%): C, 65.10; H, 4.08; N, 16.02; F, 5.37.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.70 (3H, s), 2.74 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.92 (1H, brs).

IR (KBr) : 3423, 1631 cm^{-1}.

El compuesto I-132 se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 35.



I-132

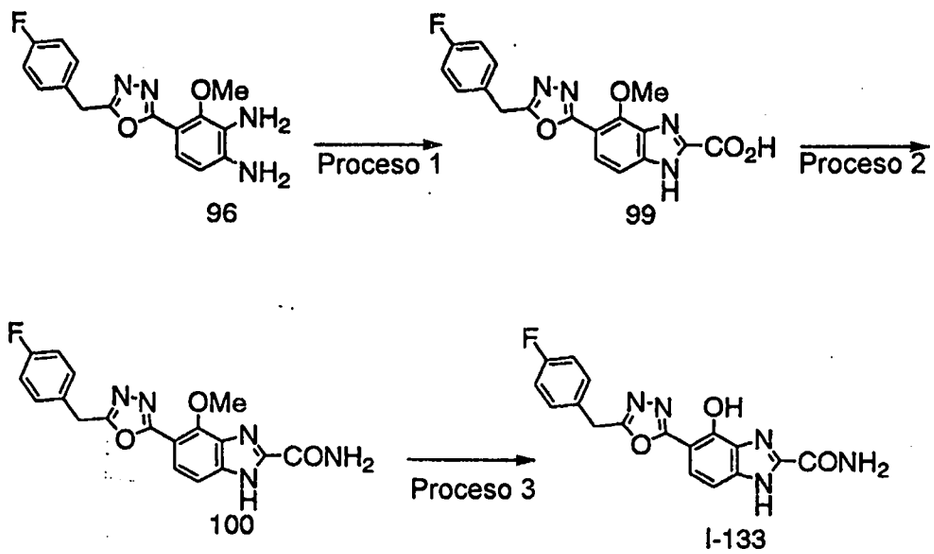
Compuesto I-132

P. f.: 163– 164 °C Solvente de recristalización: metanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.43 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 11.52 (1H, brs).

Ejemplo 36

Compuesto I-133



Proceso 1

Se adicionó 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (408 ml, 3.30 mmol), diisopropiletilamina (473 ml, 2.72 mmol) y cloruro de aminio (73 mg, 1.36 mmol) a una solución del compuesto 96 (943 mg, 3.00 mmol) en ácido acético (6.0 ml) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. Luego, se adicionó agua (15 ml) a la mezcla de reacción, se recolectaron los cristales precipitados y se disolvieron en THF (27 ml). Se

adicionó solución de hidróxido de sodio 5 N (3 ml) a la solución y la mezcla se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se concentro la mezcla de reacción y se acidificó a pH 3 – 4 con ácido clorhídrico 2 N. Se recolectaron los cristales precipitados y se lavaron con agua para dar el compuesto 99 (770 mg, 70 %) cristales café-rojizos.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.28 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz).

Proceso 2

Se adicionó 1-Hidroxibenzotriazol (138 mg, 1.02 mmol), diisopropiletilamina (473 ml, 2.72 mmol), cloruro de amonio (73 mg, 1.36 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofósforo (531 mg, 1.02 mmol) a una solución del compuesto 99 (250 mg, 0.68 mmol) en DMF (3.4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de ácido clorhídrico 1 N (4 ml) – agua helada– acetato de etilo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (x2), agua (x2), solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfate. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con cloroformo – metanol (10:1 v/v)

bajo presión reducida para dar el compuesto 100 (409 mg) como cristales amarillos.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.36 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.26 (1H, s), 13.60 (1H, s).

Proceso 3

El compuesto I-133 (54 %) se sintetizó como cristales café pálido de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}FN_5O_3$

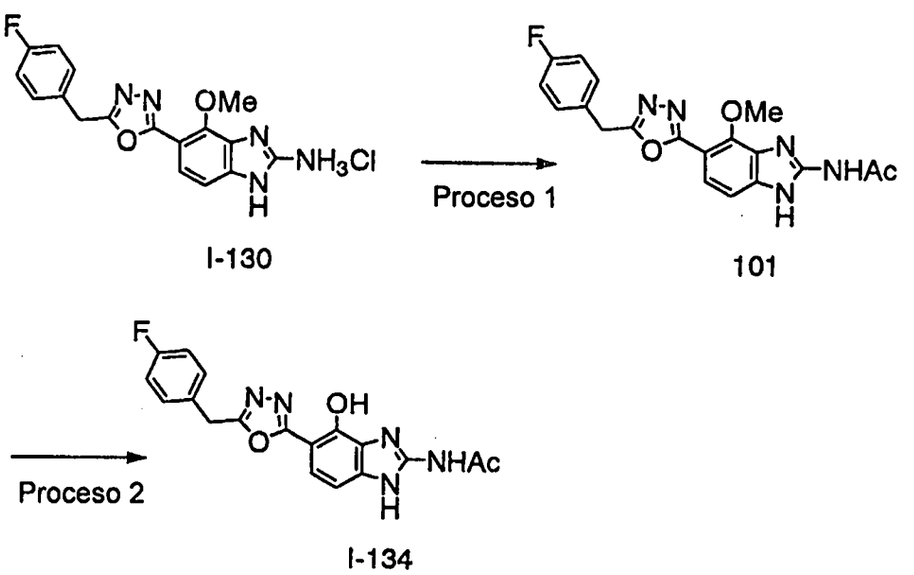
Calc. (%): C, 57.79; H, 3.42; N, 19.82; F, 5.38.

Encont. (%): C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 4.97.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.39 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m),7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.27 (1H, s).

Ejemplo 37

Compuesto I-134



Proceso 1

Se adicionó una solución de trietilamina (253 ml, 1.82 mmol) y cloruro de acetilo (129 ml, 1.82 mmol) in THF (5 ml) a una solución del Compuesto I-130 (556 mg, 1.65 mmol) in THF (15 ml) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C y por 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a pH 3 – 4 con ácido clorhídrico al 10 %. Se recolectaron los cristales y se lavaron con agua para dar el intermediario N-acetilo (327 mg). Los cristales se disolvieron en xileno (15 ml) y la mezcla se reflujó a 170 °C por 22 horas. Después del enfriamiento, se recolectaron los cristales y se lavaron con una pequeña cantidad de dietiléter para dar el compuesto 101 (264 mg, 41 %) como cristales rojos.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.17 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz).

Proceso 2

El compuesto I-134 (22 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: THF – cloroformo

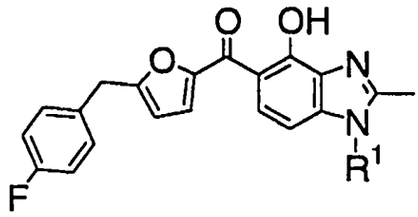
Análisis elemental para $C_{18}H_{14}FN_5O_3$

Calc. (%): C, 58.85; H, 3.84; N, 19.07; F, 5.17.

Encont. (%): C, 54.64; H, 3.33; N, 18.17; F, 5.02.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.18 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.21 (3H, m), 7.46 (3H, m), 11.64 (1H, brs).

Los compuestos I-135 y I-136 se sintetizaron de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 17.



I-135: R^1 = H
I-136: R^1 = Me

Compuesto I-135

P. f.: 238 – 241 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.1}$

Calc. (%): C, 68.21; H, 4.35; N, 7.96; F, 5.40.

Encont. (%): C, 68.08; H, 4.19; N, 7.91; F, 5.34.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.50 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 12.88 (1H, brs).

IR (KBr): 3431, 1635 cm^{-1}.

Compuesto I-136

P. f.: 205 – 207 °C Solvente de recristalización: metanol – acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{21}H_{18}ClFN_2O_3(H_2O)_{0.6}$

Calc. (%): C, 61.27; H, 4.70; N, 6.81; Cl, 8.61; F, 4.62.

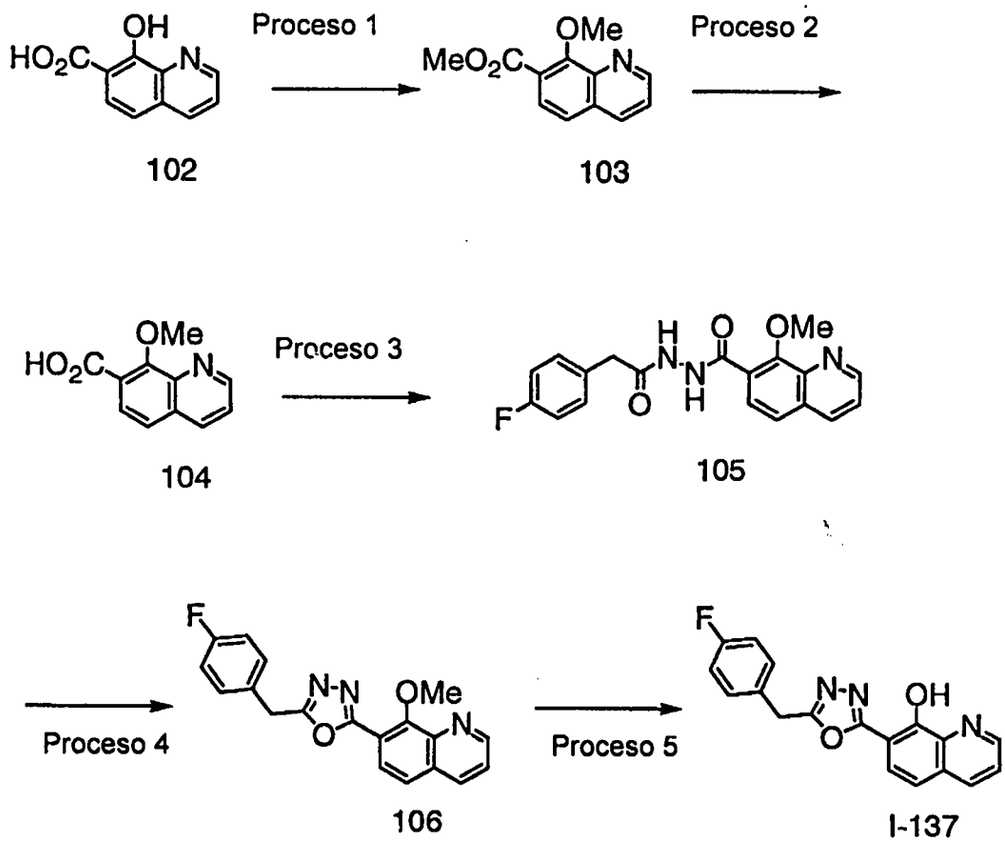
Encont. (%): C, 61.24; H, 4.65; N, 6.79; Cl, 8.14; F, 4.48.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.34 – 7.42 (4H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3280, 1651 cm^{-1}.

Ejemplo 38

Compuesto I-137



Proceso 1

Se adicionó una solución de diazometano en dietiléter a una suspensión del compuesto 102 (3.50 g, 18.5 mmol) y silica gel (1 g) en metanol (8 ml) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se filtró los materials insolubles y se concentró el filtrado. El residuo se fue disuelto en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y ase secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo bajo presión reducida para dar el compuesto 103 (1.01 g, 25 %) como un aceite incoloro.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.91 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 3.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Proceso 2

Se adicionó solución de hidróxido de litio 1 N (8 ml) a una solución del Compuesto 103 (1.40 g, 6.45 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 2 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento en hielo y el completo se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo cristalino obtenido por evaporación bajo presión reducida se trituró con dietiléter para dar el compuesto crudo 104 (0.900 g, 69 %).

P. f.: 184 – 185 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.11 (3H, s), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 3.9 Hz), 7.76 (2H, m), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 13.15 (1H, brs).

Proceso 3

El compuesto 105 (1.8 g, 5.7 mmol, 49 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 9.

P. f.: 167 – 168 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.57 (2H, s), 4.18 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 10.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

Proceso 4

Se adicionó trifenilfosfina (256 mg, 0.976 mmol) a una solución de bromo en diclorometano (0.1 M, 9.76 ml, 0.976 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 30 minutos bajo enfriamiento en hielo y por 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó trietilamina (257 mg, 2.55 mmol) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo y el completo se agitó 10 minutos. Luego, se adicionó el compuesto 105 (300 mg; 0.850 mmol) a la mezcla, el completo se agitó por 2 horas a temperatura ambiente y se enfrió con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna son sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo bajo presión reducida para dar el compuesto 106 (94 mg, 33 %) como cristales incoloros.

P. f.: 119 – 120 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.12 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 9.02 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz).

Proceso 5

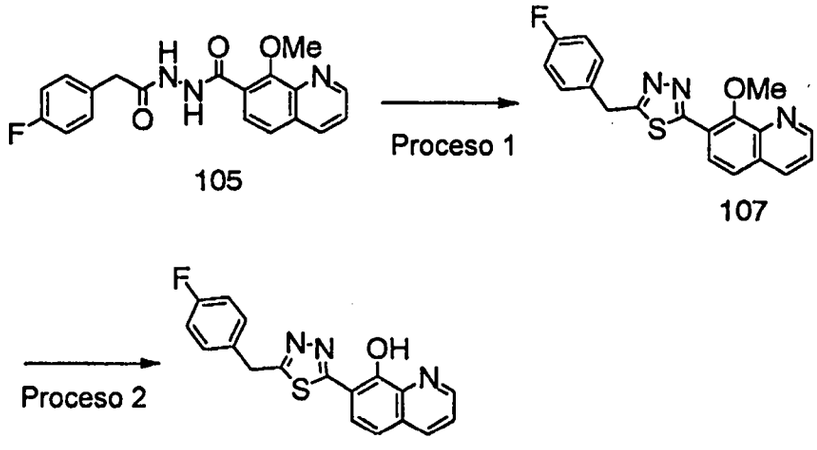
El compuesto I-137 (66 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 172 – 173 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.41 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.96 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 10.97 (1H, brs).

Ejemplo 39

Compuesto I-138



Proceso 1

El compuesto 107 (24 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 30.

P. f.: 119 – 120 °C

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.28 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.49 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.20 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 8.61 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.97 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz).

Proceso 5

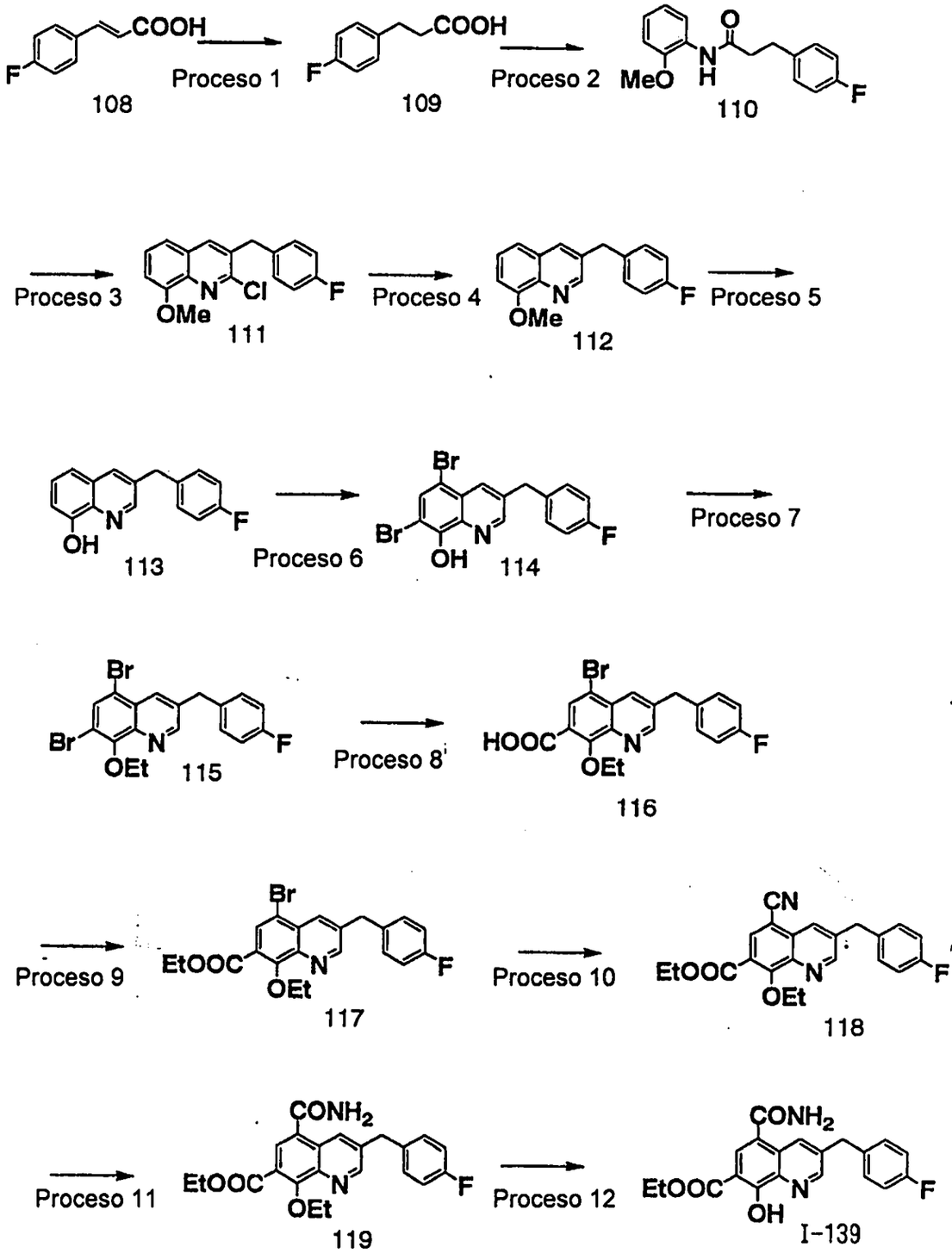
El compuesto I-138 (87 %) se sintetizó como cristales incoloros de la misma manera que en el Proceso 1 del Ejemplo 4.

P. f.: 164 – 165 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.53 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.42 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 8.94 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz).

Ejemplo 40

Compuesto I-139



Proceso 1

Se adicionó una suspensión de ácido 4-fluorocinamico acid (50 g, 300 mmol), carbon paladio 10 % (10 p%) en DMF (500 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 atm por 6.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se filtró a través de Celita, y la DMF se evaporó del filtrado bajo presión reducida. Se adicionó acetato de etilo (300 ml) al residuo y la solución se filtró nuevamente a través de Celita. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 109 (61.8 g) como cristales incoloros.

Proceso 2

Se adicionó clorhidrato de 1--etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (69.2 g, 360 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4.07 g, 31 mmol) a una solución del compuesto crudo 109 (61.8 g) en diclorometano (350 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 60 minutos. Se adicionó gota a gota una solución de 2-methoxianilina (40.6 g, 330 mmol) en diclorometano (30 ml) a la mezcla de reacción y el completo se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Luego, la reacción se enfrió con agua helada, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se se lavaron con solución de cloruro de hidrógeno 1N, solución de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo cristalino incoloro , que se lavó con diisopropiléter para dar el compuesto 110 (69.4 g, 254 mmol, 84.6 %).

Proceso 3

Se adicionó gota a gota DMF (27.4 g, 375 mmol) a oxicloruro de fósforo (310 g, 2.0 mol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se adicionó el compuesto 110 (684 g, 250 mmol) a la mezcla de reacción y se permitió que el completo se calentara a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se agitó por por 18 horas a 75 °C. Se retiró un exceso de oxicloruro de fósforo bajo presión reducida para dar el residuo, al cual se adicionó agua helada (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y solución saturada de hidrogencarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, el cual se lavó con acetato de etilo enfriado en hielo para dar el compuesto 111 (45.1 g, 149 mmol) como cristales incoloros. Se obtuvo el segundo cristal (4.4 g, 14.6 mmol) luego que el filtrado se concentró bajo presión reducida. Estos cristales se combinaron para dar el Compuesto 111 (65.6 %).

Proceso 4

Se adicionó carbon aladio al 5 % (10 p%) y trietilamina (24.6 g, 244 mmol) a una solución del Compuesto 111 (49.0 g, 162.4 mmol) en acetato de etilo (400 ml) – etanol (800 ml) bajo enfriamiento den hielo. La reacción se gitó bajo atmósferade hidrógeno 1 atm por 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celita, y se concentró el filtrado bajo presión

reducida. Luego, se adicionó acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml) al residuo, La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 112 (43.7 g) cristales naranja pálido.

Proceso 5

Se adicionó clorhidrato de Piridina (100 g, 865 mmol)al compuesto crudo 112 (43.7 g), y la mezcla se agitó a 180 °C por 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se virtió en diclorometano enfriado en hielo (300 ml) – agua (300 ml). Luego, el completo se agitó por 30 minutos, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo cristalno Amarillo pálido obtenido por evaporación bajo presión reducida se recristalizó de etanol – diisopropiléter. Los 1ros – 4 to. cristales se combinaron para dar el compuesto 113 (36.9 g, 145.7 mmol, 90.5 %) como cristales amarillo pálido.

Proceso 6

Se adicionó diisopropilamina (1.52 g, 15 mmol) a una solución del compuesto 113 (19.0 g, 75 mmol) en diclorometano (500 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó gota a gota una soluciló de *N*-bromosuccinimida (32.0

g, 180 mmol) en diclorometano (1000 ml), de manera subsecuente. Luego de agitar por 2 horas, la mezcla de reacción se virtió gota a gota en cloruro de hidrógeno 2 N enfriado en hielo (500 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acousa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se recristalizó de etanol – diclorometano para dar el compuesto 114 (14.0 g, 34.1 mmol, 42.5 %) como cristales naranja pálido.

Proceso 7

Se adicionó carbonato de potasio (1.97 g, 14.3 mmol) a una solución del Compuesto 114 (4.9 g, 11.9 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó bromuro de etilo (2.6 g, 23.8 mmol) a la mezcla de reacción y el completo se agitó por 60 minutos a 60 °C. Después del enfriamiento, La mezcla de reacción se virtió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo 115 (4.07 g) como un aceite café oscuro.

Proceso 8

Se adicionó gota a gota fenil litio (solución en ciclohexano 2M, 8 ml, 16 mmol) a dietiléter (120 ml), y la mezcla se enfrió a –78 °C. Se adicionó gota a

gota una solución del compuesto 115 (3.45 g, 7.9 mmol) en dietiléter (60 ml) a la solución, y el completo se agitó por 30 minutos a –78 °C. Se burbugeó gas CO_2 a través de la mezcla de reacción por 60 minutos, que permitió calentar la reaccilón a 0 °C, se neutralizó con solución de cloruro de hidrógeno 2N. Luego que la mezcla se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio 2 N, se lavó la fase acuosa con dietiléter y acidificada con solución de cloruro de hidrógeno 2 N. Se recolectaron los cristales incoloros y se lavaron con agua y diisopropiléter para dar el compuesto 116 (880 mg, 2.2 mmol, 28 %) como cristales incoloros.

Proceso 9

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (600 mg, 3.12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (410 mg, 3.12 mmol) a una solución del Compuesto 116 (1.06 g, 2.6 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se adicionó etanol (10 ml) y trietilamina (316 mg, 3.12 mmol)a la mezcla de reaccilón y el completó se reflujó por 60 minutos. Luego del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto 117 (960 mg, 2.22 mmol, 85.4 %) como cristales amarillo pálido.

Proceso 10

Se reflujó por 4 horas una solución del compuesto 117 (432 mg, 1 mmol), cianuro de cobre (358 mg, 4 mmol), cianuro de tetraetilamonio (156 mg, 1 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (37 mg, 0.04 mmol) y 1,1'-

bis(difenilfosfina)ferroceno (89 mg, 0.16 mg) en dioxano (5 ml). Se adició tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (37 mg, 0.04 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (89 mg, 0.16 mg) a la mezcla de reacción y el completo se reflujó por 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y se agitó por 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se lavó con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo como un aceite Amarillo pálido por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano – acetato de etilo (3:1 v/v) a presión reducida para dar el compuesto 118 (347 mg, 0.917 mmol, 91.7 %) como cristales amarillo pálido.

Proceso 11

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través del Compuesto 118 (200 mg, 0.57 mmol) en cloroformo (10 ml) – metanol (3 ml) bajo enfriamiento en hielo por 60 minutos. La mezcla de reacción se selló y duró por 5 días a 4 °C. Se adicionó metanol (5 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción y el completo se agitó por 30 minutos a 50 °C. Después del enfriamiento, la reacción se enfrió con agua helada y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo como un residuo cristalino incoloro por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con

hexano – acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida compuesto 119 (121 mg, 0.31 mmol, 53.6 %) como cristales amarillo pálido.

Proceso 12

Se adicionó gota a gota tribromuro de boro (solución en diclorometano 1 M, 0.69 ml, 0.69 mmol) a la solución del compuesto 119 (99.1 mg, 0.23 mmol) en diclorometano (5 ml) a –20 °C. Luego de agitar por 30 minutos, se adicionó gota a gota tribromuro de boro (solución en diclorometano 1 M, 0.69 ml, 0.69 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar por 30 minutos, se adicionó solución de cloruro de hidrógeno 1 N y agua helada a la mezcla y el completo se extrajo con diclorometano, se lavó salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar un residuo cristalino, que se recristalizó de acetato de etilo para dar el compuesto I-139 (35 mg, 0.095 mmol, 41.3 %) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 212 – 214 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{20}H_{17}FN_2O_4(H_2O)_{1.2}$

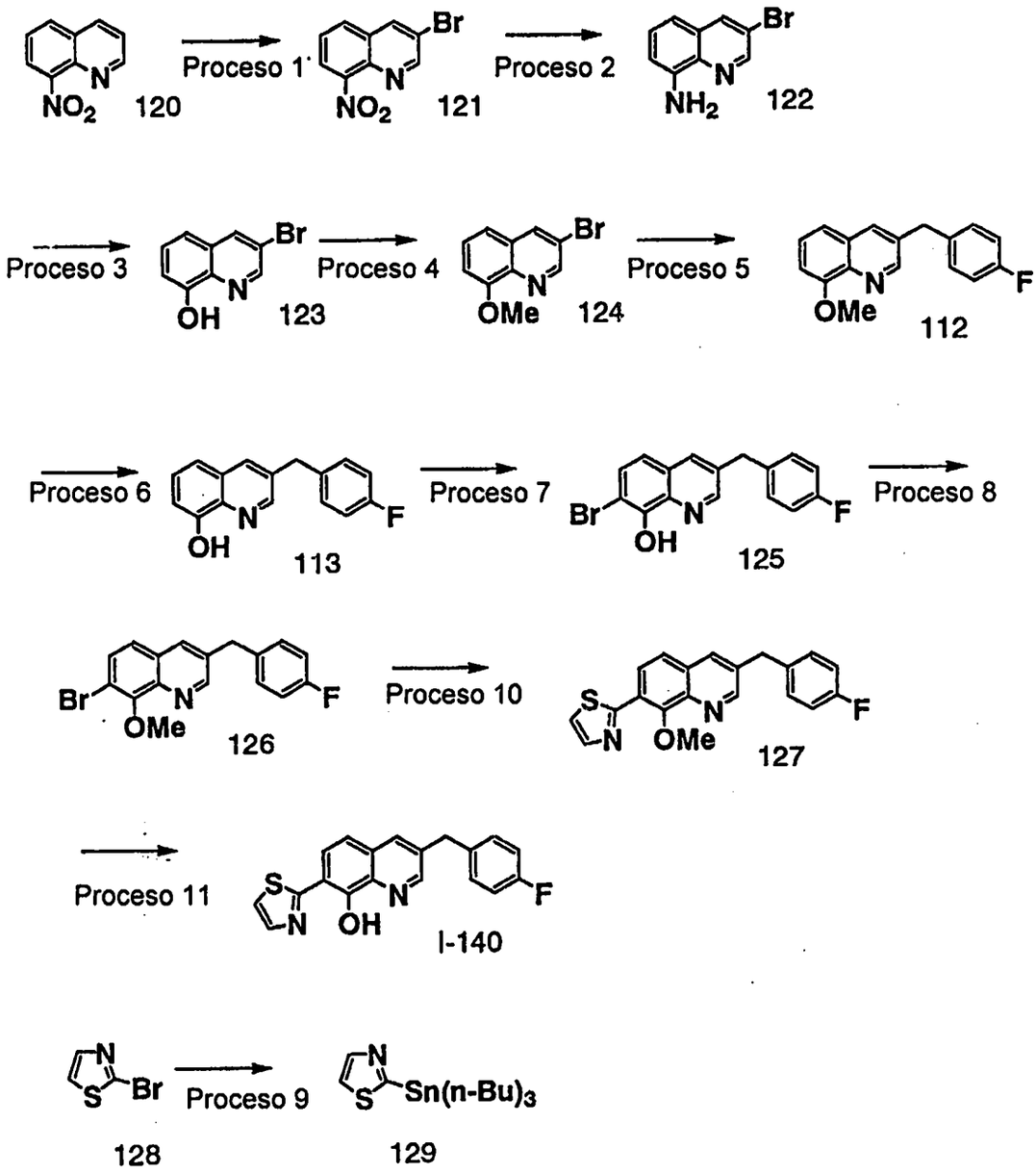
Calc. (%): C, 61.60; H, 5.01; N, 7.18; F, 4.87.

Encont. (%): C, 61.59; H, 4.25; N, 7.07; F, 4.66.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.37 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.23 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 6.9Hz), 7.10 –7.20 (2H, m), 7.30 – 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, brs),8.04 – 8.12 (2H, m), 8.68 – 8.72 (1H, m),8.88 – 8.90(1H, m),11.3 – 11.5(1H, brs).

Ejemplo 41

Compuesto I-140



Proceso 1

Se calentó a 110 °C una solución de 8-nitroquinolina (compuesto 120)(14.72 g, 84.52 mmol) en ácido acético (120 ml) y se adicionó *N*-bromosuccinimida (16.55 g, 92.98 mmol) a la solución durante 30 minutos, y la mezcla se agitó por 2.5 horas. Esta mezcla de reacción se adicionó a

agua (700 ml), y los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua (350 ml). Se disolvieron los cristales en cloruro de metileno (300 ml), y la solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo - cloruro de metileno (20:2:5 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 121 (17.40 g, 68.76 mmol, 81.4%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 2

Se adicionó a una solución del compuesto 121 (22.00 g, 86.94 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en etanol (1100 ml), agua (66 ml), ácido clorhídrico concentrado (66 ml) y hierro en polvo (24.28 g, 434.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reflujó por 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente, y los materiales insolubles se filtraron pasando a través de un manto de Celita. Se adicionó al residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida, solución de hidrógenocarbonato de sodio al 10 % (700 ml) y acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Los materiales insolubles se filtraron pasando a través de un manto de Celita, y la fase orgánica obtenida por evaporación bajo presión reducida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se descolorizó con carbón activado. El solvente se concentró bajo presión reducida El solvente se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 122 (18.11 g, 81.19 mmol, 93.4%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 3

Se adicionó al compuesto 122 (2.67 g, 10.6 mmol) obtenido mediante el proceso 2, una solución de ácido sulfúrico 54 %p (16 ml), y la mezcla se selló. La mezcla de reacción se calentó a 220 °C por 16 horas y luego se enfrió. Esta mezcla de reacción se adicionó a agua helada (270 ml) y neutralizada (pH=7.9) con amoníaco acuoso 28 %p (20 ml). Se adicionó agua (110 ml) a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se agitaron a temperatura ambiente por 30 minutos. Se recolectaron los cristales mediante filtración, se lavaron con agua (30 ml) y se secó at 70 °C bajo presión reducida por 1 hora para dar el compuesto 123 como cristales crudos (2.51 g).

Proceso 4

Se adicionó a una solución del compuesto 123 (2.51 g) obtenido mediante el proceso 3 en DMF (15 ml) carbonato de potasio (1.61 g, 11.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se adicionó gota a gota yoduro de metilo (2.4 ml, 15.8 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Se adicionó agua (60 ml) y ácido clorhídrico 5 N (5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (200 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un aceite negro por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 124

(1.43 g, 5.99 mmol, 56.8% a partir del Compuesto 122) como cristales incoloros.

Proceso 5

Se adicionó a zinc en polvo (420 mg, 6.4 mmol) THF (6 ml), 1,2-dibromoetano (0.026 ml, 0.30 mmol), bromuro de bencilo (0.76 ml, 6.1 mmol) y clorotrimethilsilano (0.026 ml, 0.20 mmol), y la mezcla se reflujó por 30 minutos. Esta solución se adicionó a una solución del compuesto 124 (580 mg, 2.44 mmol) en THF (19 ml). Luego, se adicionó trifenilfosfina (64 mg, 0.24 mmol) y acetato de paladio (27 mg, 0.12 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 60 °C por 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó solución de hidrógenocarbonato de sodio al 1 % (80 ml) a la solución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (1:2 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 112 (529 mg, 1.98 mmol, 81.0%) como aceite amarillo.

Proceso 6

Se adicionó al compuesto 112 (3.995 g, 14.95 mmol) obtenido mediante el proceso 5 clorhidrato de piridina (17.28 g, 149.5 mmol), y la mezcla se calentó gradualmente hasta 180 °C y se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura

ambiente y se mantuvo por 14 horas. Se adicionó agua (120 ml) a la solución, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (120 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 113 (3.778 g, 14.92 mmol, 99.8%) como aceite amarillo.

Proceso 7

Se adicionó gota a gota a una solución del compuesto 113 (22.96 g, 90.65 mmol) obtenido mediante el proceso 6 en cloruro de metileno (500 ml) diisopropilamina (12.7 ml, 90.62 mmol) y una solución de *N*-bromosuccinimida (16.13 g, 90.62 mmol) en cloruro de metileno (1000 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Esta mezcla de reacción se adicionó a ácido clorhídrico 2 N (1000 ml), y los cristales precipitados se filtraron. Se disolvieron los cristales en acetato de etilo (1500 ml), se lavaron con agua (500 ml x 2) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto crudo obtenido por evaporacilón bajo presión reducida se recristalizó diisopropiléter (180 ml) para dar el compuesto 125 (12.80 g, 38.53 mmol, 42.5%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 8

Se adicionó a una solución del cristal crudo (579 mg, aproximadamente 1.8 mmol) del compuesto 125 obtenido mediante el proceso 7 en DMF (3.5 ml) carbonato de potasio (276 mg, 2.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se

adicionó gota a gota yoduro de metilo (0.82 ml, 5.4 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Además, se adicionó gota a gota yoduro de metilo (0.41 ml, 2.7 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionó agua (15 ml) y ácido clorhídrico 2 N (3 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40+20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El aceite residual obtenido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (5:2 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 126 (108 mg, 0.31 mmol, 17%) como cristales incoloros.

Proceso 9

Se adicionó gota a gota *n*-butillitio 1.59 M (13.0 ml, 20.7 mmol) en *n*-hexano a éter (24 ml). Esta solución se enfrió a –78 °C, y se adicionó gota a gota una solución de 2-bromotiazol (compuesto 128)(1.70 ml, 18.9 mmol) en éter (6 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a –78 °C por 20 minutos, y se adicionó gota a gota una solución de tri n-butil cloruro (5.20 ml, 19.2 mmol) en éter (6 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y se calentó hasta 0 °C. Se adicionó solución de hidrógenocarbonato de sodio al 10 % (24 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (24 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida (50 °C, 4 mmHg) para dar el aceite amarillo (7.15 g). Este aceite crudo amarillo (1.65 g) se purificó por

destilación (170 °C, 0.4 mmHg) para dar el compuesto 129 con o un aceite incoloro (1.28 g).

Proceso 10

Se adicionó a una mezcla del compuesto 126 (100 mg, 0.29 mmol) obtenido mediante el proceso 8 y el compuesto 129 (162 mg, 0.43 mmol) obtenido mediante el proceso 9 en THF (5 ml) tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0.015 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se selló y calentó hasta 110 °C por 39 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, y se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 127 (84 mg, 0.24 mmol, 83.0%) como aceite amarillo pálido.

Proceso 11

Se adicionó al compuesto 127 (84 mg, 0.24 mmol) obtenido mediante el proceso 10 clorhidrato de piridina (1.14 g, 9.87 mmol), y la mezcla se calentó gradualmente hasta 180 °C y se agitó por 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio al 10

% y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar cristales amarillos (73 mg). Los cristales amarillos crudos (63-mg) se recristalizaron de acetato de etilo para dar el compuesto I-140 como cristales amarillos (39 mg).

P. f.: 247 - 248 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{13}FN_2OS$

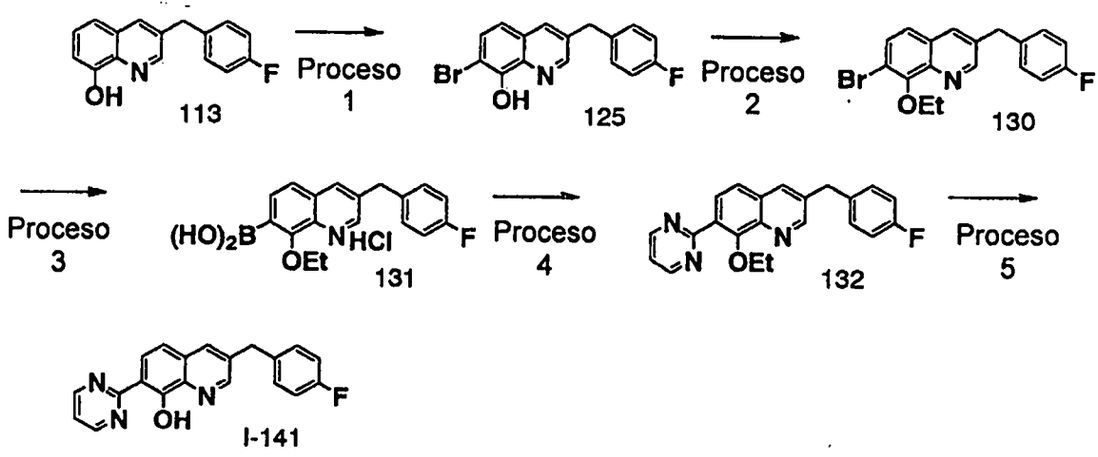
Calc. (%): C, 67.84; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33; S, 9.53.

Encont. (%): C, 67.77; H, 3.88; F, 5.78; N, 8.15; S, 9.45.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.21 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

Ejemplo 42

Compuesto I-141



Proceso 1

Este proceso fue realizado mediante el proceso 5 del Ejemplo 40 .

Proceso 2

Se adicionó a una solución del compuesto 125 (4.81 g, 14.5 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en DMF (30 ml) carbonato de potasio (2.20 g, 15.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se adicionó bromuro de etilo (2.2 ml, 29.5 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó gradualmente hasta 60 °C y se agitó por 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (150 ml x 4) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el aceite púrpura residual se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*- hexano - acetato de etilo - cloruro de metileno (5:1:3 v/v) bajo presión reducida para dar el aceite amarillo (5.06 g). Este aceite se sometió nuevamente a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 130 (4.97 g, 13.8 mmol, 95.3%) como cristales incoloros.

Proceso 3

Se adicionó gota a gota fenillitio 1.8 M (12.4 ml, 22.3 mmol) en éter - ciclohexano (7:3 v/v) a éter (160 ml), y la mezcla se enfrió a –78 °C y luego, se adicionó gota a gota una solución del compuesto 130 (4.00 g, 11.1 mmol) en éter (60 ml) a la mezcla durante 3 horas. La mezcla dereacción se agitó a –78°C por 30 minutos, y se adicionó gota a gota ácido triisopropil bórico (6.4 ml, 27.7 mmol), y la mezcla se calentó

gradualmente hasta 0 °C. Esta mezcla de reacción se adicionó a ácido clorhídrico 2 N (100 ml), y los cristales precipitados se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. Se recolectaron los cristales por filtracilón y se lavaron con acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml), y se secaron a temperatura ambiente bajo presión reducida para dar el compuesto 131 (1.97 g, 5.45 mmol, 49.1%) como cristales amarillos.

Proceso 4

Se adicionó a una solución del compuesto 131 (15 ml) (200 mg, 0.55 mmol) obtenido mediante el proceso 3 y 2-bromopirimidina (147 mg, 0.92 mmol) en dimetoxietano-etanol (3:2 v/v), solución de carbonato de sodio 2 M (0.34 ml, 0.68mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (71 mg, 0.06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se reflujó por 18 horas. La mezcla dereacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó 2-bromopirimidina (147 mg, 0.92 mmol), y la mezcla se reflujó por 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo crudo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (1:3 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 132 (106 mg, 0.29 mmol, 53.0%) como aceite incoloro.

Proceso 5

Se adicionó al compuesto 132 (106 mg, 0.29 mmol) obtenido mediante el proceso 4 clorhidrato de piridina (680 mg, 5.9 mmol), y la

mezcla se calentó gradualmente hasta 180 °C y se agitó por 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto I-002 (90 mg, 0.27 mmol, 92.0%) como cristales amarillos. Los cristales se recristalizaron de acetato de etilo para dar el compuesto I-141 como cristales amarillos (49 mg).

P. f.: 192 - 193 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{20}H_{14}FN_3O$

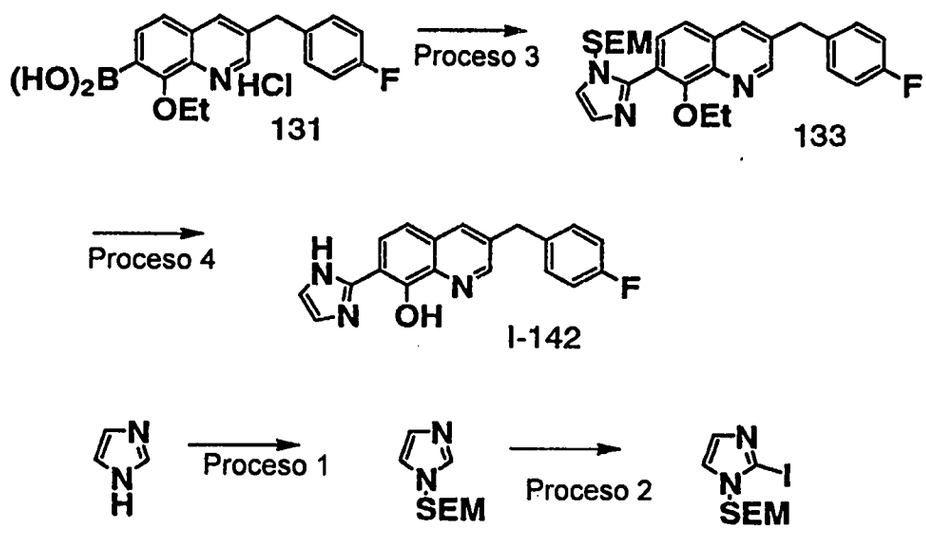
Calc. (%): C, 72.50; H, 4.26; F, 5.73; N, 12.68.

Encont. (%): C, 72.08; H, 4.21; F, 5.40; N, 12.40.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.19 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.56(1H, t, J=5.1 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.05 (2H, d, J=5.1 Hz), 14.41 (1H, s).

Ejemplo 43

Compuesto I-142



Proceso 1

Se adicionó gota a gota a una solución de imidazol (compuesto 134)(6.80 g, 99.9 mmol) en THF (100 ml), N,N-diisopropiletilamina (15.5 g, 120 mmol), y cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (18.3 g, 110 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 1.5 horas y se mantuvo por 18 horas. Se adicionó agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se destiló (124-126 °C, 5 mmHg) bajo presión reducida para dar el compuesto 135 (12.4 g, 62.5 mmol, 62.6%) como aceite incoloro.

Proceso 2

Se adicionó gota a gota *n*-butillitio1.59 M (7.0 ml, 11.1 mmol) en n-hexano a una solución del compuesto 135 (2.00 g, 10.1 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en TMF (50 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se adicionó gota a gota una solución de yoduro (3.07 g, 12.1 mmol) en THF (25 ml), y luego, la mezcla se agitó por 30 minutos. Esta mezcla de reacción se adicionó a solución de tiosulfato de sodio 0.1 N, enfriada en hielo(150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio N, agua y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las

fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 136 (1.21 g, 3.73 mmol, 37.0%) como aceite café brillante.

Proceso 3

Se adicionó a una solución del compuesto (20 ml) 131 (250 mg, 0.69 mmol) obtenido mediante el proceso 3 del Ejemplo 42 y el compuesto 136 (247 mg, 0.76 mmol) obtenido mediante el proceso 2 en dimetoxietano - etanol (3:2 v/v), solución de carbonato de sodio 2 M (1.04 ml, 2.08 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg, 0.07 mmol) a temperatura ambiente, y luego, la mezcla se reflujó por 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo por 12 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción el compuesto 136 (247 mg, 0.76 mmol), solución de carbonato de sodio 2 M (1.04 ml, 2.08 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg, 0.07 mmol), y la mezcla se reflujó por 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo por 12 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano - acetato de etilo (1:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 133 (104 mg, 0.22 mmol, 31.0%) como aceite incoloro.

Proceso 4

Se enfrió a –20 °C una solución del compuesto 133 (103 mg, 0.21 mmol) obtenido mediante el proceso 3 in cloruro de metileno (5 ml). Se

adicionó gota a gota una solución de tribromuro de boro 1.0 M (0.64 ml, 0.64 mmol) en cloruro de metileno a la solución y la mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó por 15 minutos. Además, se adicionó nuevamente una solución de tribromuro de boro 1.0 M (0.64 ml, 0.64 mmol) en cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Esta mezcla de reacción se adicionó a ácido clorhídrico 0.2 N (20 ml) enfriado en hielo, y luego se neutralizó (pH=7) con hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se recristalizó de acetato de etilo para dar el compuesto I-142 (34 mg, 0.076 mmol, 35.0%) como cristales naranja.

P. f.: 213 - 215 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{14}FN_3O$

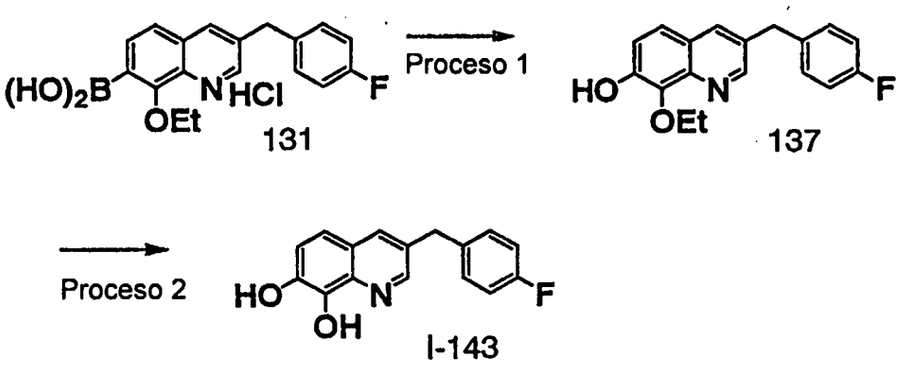
Calc. (%): C, 71.46; H, 4.42; F, 5.95; N, 13.16.

Encont. (%): C, 69.85; H, 4.27; F, 5.49; N, 12.63.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.35(1H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J= J=8.7 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.4 Hz).

Ejemplo 44

Compuesto I-143



Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 131 (150 mg, 0.41 mmol) obtenido mediante el proceso 3 del Ejemplo 42 en etanol (4 ml) solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (0.24 ml, 2.1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 30 minutos y se mantuvo por 12 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción solución de tiosulfato de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio 5 %, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se recristalizó de diisopropiléter para dar el compuesto 137 (75 mg, 0.25 mmol, 61.0%) as cristales incoloros.

Proceso 2

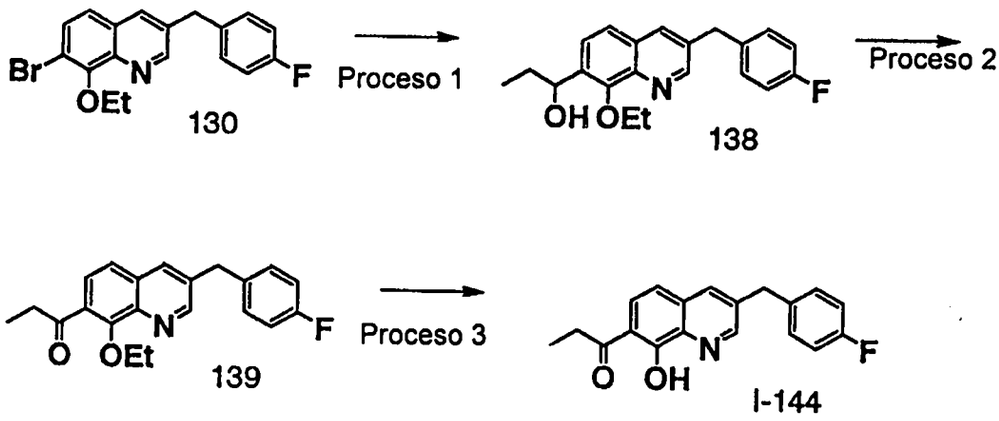
Se enfrió a 0 °C una solución del compuesto 137 (63 mg, 0.21 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en cloruro de metileno (6 ml), y se adicionó gota a gota una solución (0.32 ml, 0.32 mmol) de cloruro de amonio (283 mg, 2.1 mmol) y etanotiol 1.0 M en cloruro de metileno a la solución, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 N (10 ml) enfriado en hielo a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto I-143 (36 mg, 0.13 mmol, 63.0%) como cristales incoloros. Los cristales se recristalizaron de acetato de etilo para dar el compuesto I-143 as cristales incoloros(7 mg).

P. f.: 184 - 185 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.12 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.26(1H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J= J=8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=1.8 Hz).

Ejemplo 45

Compuesto I-144



Proceso 1

Se adicionó gota a gota fenillitio1.8 M (0.93 ml, 1.7 mmol) en éter ciclohexano (7:3 v/v) a éter (20 ml), y la mezcla se enfrió a –78 °C, y se adicionó una solución del compuesto 130 (300 mg, 0.83 mmol) obtenido mediante el proceso 2 del Ejemplo 42 en éter (10 ml) a la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla se agitó a –78 °C por 1 hora, y se adicionó aldehído acético (0.3 ml, 4.2 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se adicionó a una solución de cloruro de amonio al 1 % enfriada en hielo (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el aceite amarillo por evaporación bajo presión

reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 138 (114 mg, 0.33 mmol, 40.0%) como aceite amarillo pálido.

Proceso 2

Se adicionó cloruro de oxalilo (0.10 ml, 1.1 mmol) a cloruro de metileno (4 mL), y la mezcla se enfrió a –78 °C. Se adicionó gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (0.16 ml, 2.3 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a la mezcla de reacción durante 5 minutos, y la mezcla se agitó por15 minutos. Se adicionó una solución del compuesto 138 (114 mg, 0.33 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en cloruro de metileno (4 ml) a la mezcla de reacción a –78 °C durante 10 minutos, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se adicionó gota a gota trietilamina (0.63 ml, 4.5 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 minutos, y la mezcla se agitó por 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C, y se adicionó salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (4:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 139 (65 mg, 0.19 mmol, 57.0%) como aceite incoloro.

Proceso 3

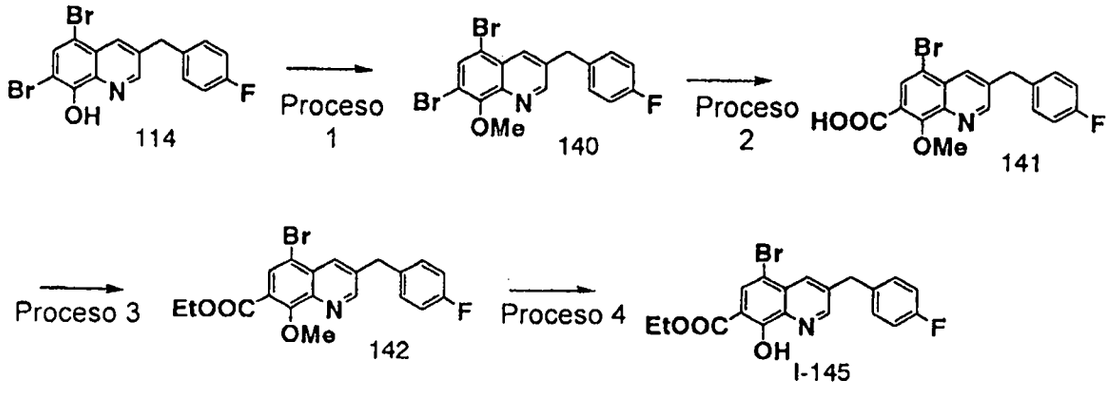
Se adicionó al compuesto 139 (65 mg, 0.19 mmol) obtenido mediante el proceso 2 clorhidrato de piridina (550 mg, 4.8 mmol), y la mezcla se calentó gradualmente hasta 180 °C y se agitó por 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, y de adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto I-144 (54 mg, 0.18 mmol, 91.0%) como cristales café-amarillento. Los cristales se recristalizaron de acetato de etilo para dar el compuesto I-144 como cristales amarillo oscuro (17 mg).

P. f.: 87 - 88 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, d, J=7.5 Hz), 3.15 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.16 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 13.65 (1H, s).

Ejemplo 46

Compuesto I-145



Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 114 (4.1 g, 10.0 mmol) preparado de la misma manera que en el proceso del Ejemplo 40 en DMF (30 ml) carbonato de potasio (1.66 g, 12.0 mmol) y yoduro de metilo (2.2 g, 15.0 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C por 45 minutos. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y se filtraron los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales se disolvieron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y descolorizaron con carbón activado. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo (2.1 g, 4.94 mmol, 49.4%)del compuesto 140 como cristales púrpura brillante.

Proceso 2

Se adicionó fenillitio 1.8 M (4.7 ml, 8.4 mmol) en éter - ciclohexano (7:3 v/v) a éter (80 ml) y se enfrió a –78 °C, y se adicionó gota a gota una solución del compuesto 140 (1.8 g, 4.2 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en éter (100ml) a la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a –78 °C por 30 minutos y se inyectó gas CO_2 a la mezcla de reacción por 60 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico y alcalinizado con solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa se lavó con éter y se neutralizó con ácido clorhídrico. Se filtró el precipitado de cristales Amarillo pálido, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida. Los cristales se lavaron con isopropiléter para dar el compuesto 141 (760 mg, 1.95 mmol, 46.4%) como cristales incoloros.

Proceso 3

El Compuesto 142 (720 mg, 1.72 mmol, 90.6%) se preparó como cristales amarillo pálido de la misma manera que en el procedimiento del proceso 9 del Ejemplo 40.

Proceso 4

Se adicionó a una solución del compuesto 142 (100 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (5 ml) yoduro de sodio (217 mg, 2.0 mmol) y cloruro de trimetilsililo (300 mg, 2.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 5 minutos y luego, se reflujó por 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de sulfito de hidrógeno y salmuera. Se obtuvo cristales púrpura por evaporación bajo presión reducida y se recristalizaron con etanol para dar un compuesto del título I-145 (70 mg, 0.173 mmol, 72.2%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 108-110 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para: $C_{19}H_{15}BrFNO_3$

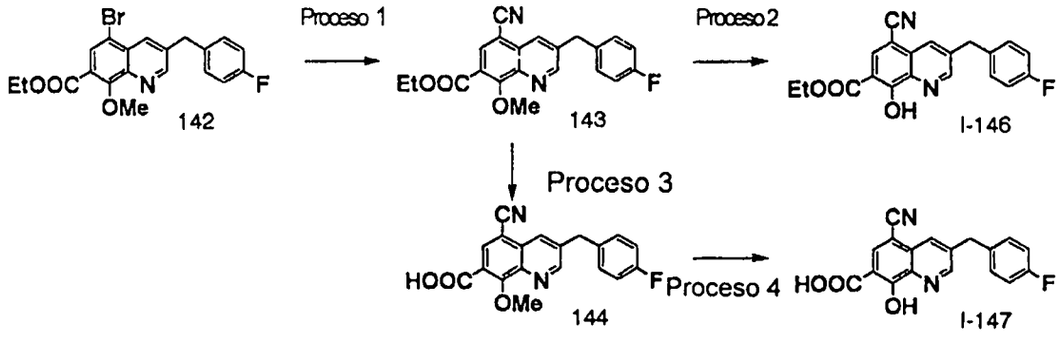
Calc. (%): C, 56.45; H, 3.74; Br, 19.77; F, 4.70; N, 3.47.

Encont. (%): C, 56.31; H, 3.61; Br, 19.36; F, 4.50; N, 3.44.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.86 (1H, brs),11.96(1H, brs).

Ejemplo 47

Compuesto I-146, I-147



Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 142 (500 mg, 1.2 mm) obtenido mediante el Ejemplo 46 en dioxano (6 ml) cianuro de cobre (430 mg, 4.8 mmol), 1,1'-bisdifenil fosfinoferroceno (107 mg, 0.19 mmol), trisdibencilidenoacetona dipaladio (0) (44.4 mg, 0.048 mmol) y cianuro de tetraetilamonio (187 mg, 1.2 mmol), y la mezcla se reflujó por 2 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción 1,1'-bisdifenil fosfinoferroceno (107 mg, 0.19 mmol) y trisdibencilideneacetona dipaladio (0) (44.4 mg, 0.048 mmol), y la mezcla se reflujó por 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se adicionó acetato de etilo (50 ml). Se filtró los materiales insolubles mediante el paso a través de un manto de Celita. La fase orgánica se separó y lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - ácido acético (3:1 v/v) bajo presión bajo presión reducida para dar el compuesto 143 (410 mg, 1.1 mmol, 90.3%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 2

Una solución del compuesto 143 (124 mg, 0.33 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en acetonitrilo (10 ml) se hizo reaccionar mediante el Proceso 4 del Ejemplo 46 para dar un compuesto del título I-146 (45 mg, 0.13 mmol, 39.4%) como cristales pálidos.

P. f.: 145 - 147 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}FN_2O_3(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 68.57; H, 4.32; F, 5.42; N, 8.00.

Encont. (%): C, 67.83; H, 4.18; F, 5.27; N, 7.85.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, s), 4.53 (2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 12.50 (1H, m).

Proceso 3

Se adicionó a una suspensión del compuesto 143 (125 mg, 0.33 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en etanol (10 ml) etóxido de sodio 1.0 M (400 ul, 0.4 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y luego, se agitó por 30 minutos. Se adicionó acetato de etilo y ácido clorhídrico al residuo obtenido mediante evaporación bajo presión reducida. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó para dar los cristales crudos del compuesto 144 (75 mg, 0.22 mmol, 67.6%).

Proceso 4

Una solución del compuesto 144 (65 mg, 0.19 mmol) obtenido mediante el proceso en acetonitrilo (8 ml) se hizo reaccionar con el mismo procedimiento como en el proceso 4 del Ejemplo 46 para dar un compuesto del título I-147 (38 mg, 0.12 mmol, 62.0%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 231 – 234 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{11}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$

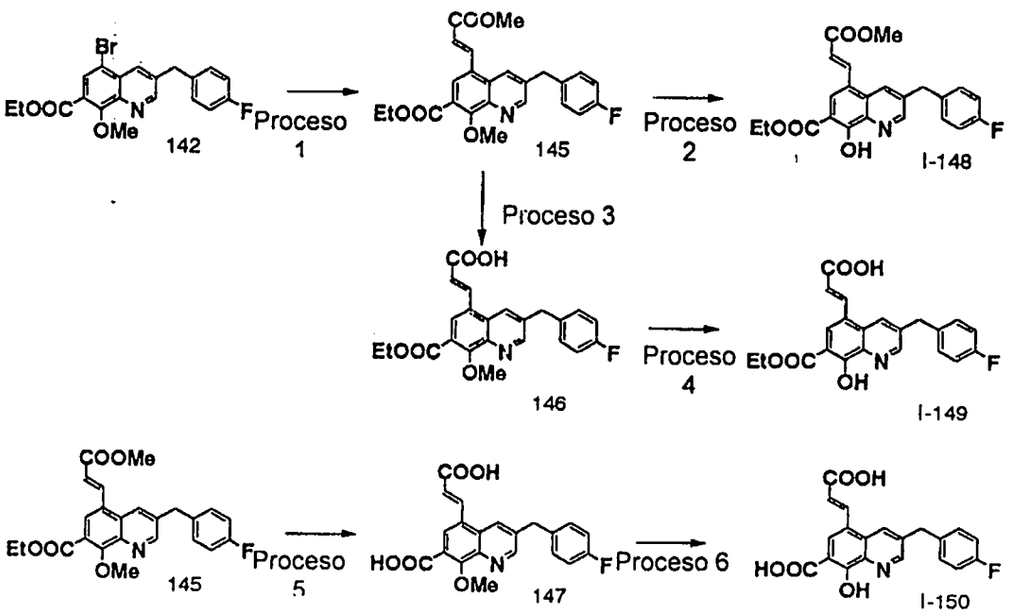
Calc. (%): C, 65.26; H, 3.65; F, 5.73; N, 8.46.

Encont. (%): C, 65.37; H, 3.36; F, 5.65; N, 8.38.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.22 (2H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, bm), 8.19 (1H, s), 8.68-8.72 (1H, m).

Ejemplo 48

Compuesto I-148, I-149, I-150



Proceso 1

Se selló, el compuesto 142 (837.0 mg, 2.0 mmol) el cual se preparó mediante el Ejemplo 46, acetato de paladio (22.5 mg, 0.1 mmol), tritolilfosfina (61.0 mg, 0.2 mmol), trietilamina (808.0 mg, 8.0 mmol) y acrilato de metilo (448.0 mg, 5.2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se filtró los materiales insolubles mediante el paso a través de un manto de Celita, y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano - ácido acético (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 145 (582 mg, 1.38 mmol, 68.8%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 2

Se adicionó gota a gota a una solución del compuesto 145 (100 mg, 0.24 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en cloruro de metileno (5 ml) una solución de tribromuro de boro 1.0 M en cloruro de metileno (0.28 ml, 0.28 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó por 15 minutos. Se adicionó a la mezcla de reacción una solución de tribromuro de boro 1.0 M n cloruro de metileno (0.10 ml, 0.10 mmol), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Esta mezcla de reacción se adicionó a ácido clorhídrico 2 N (20 ml) enfriado en hielo, y la mezcla se neutralizó (pH=7) con

hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida y se recristalizó de isopropiléter para dar el compuesto del título I-148 (30 mg, 0.073 mmol, 30.6%) como cristales amarillos.

P. f.: 102 - 105 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{23}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.6}$

Calc. (%): C, 65.74; H, 5.09; F, 4.52; N, 3.33.

Encont. (%): C, 65.46; H, 4.73; F, 4.32; N, 3.33.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.5Hz), 6.51(1H, d, J=15.6Hz), 6.98-7.16 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.20-8.30 (3H, m), 8.89 (1H, brs), 12.26 (1H, m).

Proceso 3

Se adicionó a una solución del compuesto 145 (111 mg, 0.26 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en dioxano (5 ml) ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se reflujó por 2 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los cristales crudos obtenidos por evaporación bajo presión reducida se sometieron a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con metanol - acetato de etilo (1:10 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 146 (40 mg, 0.1 mmol, 38.5%) como cristales amarillo pálidos.

Proceso 4

Una solución del compuesto 146 (35 mg, 0.085 mmol) obtenido mediante el proceso 3 en cloruro de metileno (5 ml) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Proceso 2 del Ejemplo 48. Se recristalizó un producto crudo de metanol - cloruro de metileno para dar un compuesto del título I-149 (15 mg, 0.038 mmol, 44.6%) como cristales amarillo pálido. P. f.: 248 - 250 °C Solvente de recristalización: metanol - cloruro de metileno

Análisis elemental para $C_{22}H_{18}FN_2O_5(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 65.34; H, 4.74; F, 4.70; N, 3.46.

Encont. (%): C, 65.38; H, 4.48; F, 4.69; N, 3.53.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 4.41 (2H, q, J=7.2Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 7.08-7.20 (2H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 8.18-8.28 (2H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 8.90(1H, brs), 12.51 (1H, m).

Proceso 5

Se adicionó a una solución del compuesto 145 (108 mg, 0.26 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en etanol (5 ml) hidróxido de sodio 1 N (1.12 ml, 1.12 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se mantuvo por 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó agua (30 ml) y éter (30 ml) a la solución. Luego de ser agitada por unos minutos, La fase acuosa se separó. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (3 ml, 3 mmol), y la solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó par dar el compuesto 147 (94.5 mg, 0.25 mmol, 99.1%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 6

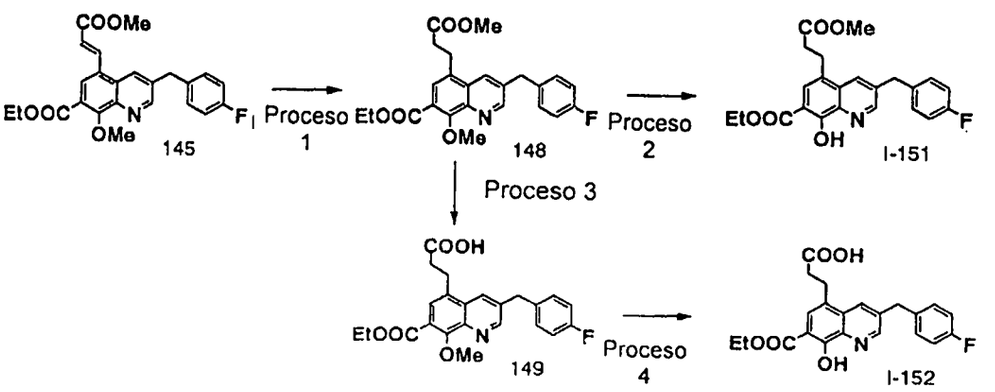
Una solución del compuesto 147 (94.5 mg, 0.25 mmol) obtenido mediante el proceso 5 en cloruro de metileno (5 ml) se hizo reaccionar de la misma manera que en le proceso 2 del Ejemplo 47. se obtuvo un producto crudo que se recristalizó de metanol - cloruro de metileno para dar un compuesto del título I-150 (15 mg, 0.04 mmol, 16.3%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 226 – 228 °C Solvente de recristalización: etanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.33 (2H, s), 6.45(1H, d, J=15.3Hz), 7.04-7.22 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 8.10-8.44 (2H, m), 8.50-9.10 (2H, m), 12.40 (1H, brs).

Ejemplo 49

Compuesto I-151, I-152



Se adicionó a una solución del compuesto 145 (100 mg, 0.24 mmol) sintetizado de la misma manera que en el proceso1 del Ejemplo 48

en acetato de etilo (3.0 ml) carbón paladio al 5 % (10 mg, 10 %p) bajo enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 hr. bajo atmósfera de hidrógeno. Se adicionó carbón paladio al 5 % (10 mg, 10 %p) y luego, la mezcla se agitó por 5 horas. Luego que la reacción fue completa, la mezcla de reacción se filtró y el residuo por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con hexano - acetato de etilo (2:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 148 (62 mg, 0.15 mmol, 62.5%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 2

A una solución del compuesto 148 (85 mg, 0.2 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en cloruro de metileno (5 ml) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 48. Se obtuvo un producto crudo que se recristalizó de isopropiléter para dar un compuesto del título I-151 (42 mg, 0.10 mmol, 51.0%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 72 – 75 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{23}H_{22}FN_2O_5(H_2O)_{0.7}$

Calc. (%): C, 65.15; H, 5.56; F, 4.48; N, 3.30.

Encont. (%): C, 65.11; H, 5.06; F, 4.23; N, 3.31.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, J=7.2Hz), 2.66(2H, t, J=7.8Hz), 3.24(2H, t, J=7.8Hz), 3.68 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2Hz), 6.98-7.10 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.93 (1H, brs), 11.86(1H, brs).

Proceso 3

Una solución del compuesto 148 (68 mg, 0.16 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en dioxano (5.0 ml) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 48. Se obtuvo un producto crudo que se recristalizó de isopropiléter para dar el compuesto 149 (35 mg, 0.085 mmol, 53.2%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 4

Una solución del compuesto 149 (35 mg, 0.085 mmol) obtenido mediante el proceso 3 en cloruro de metileno (5 ml) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 48. Se obtuvo un producto crudo que se recristalizó de etanol - isopropiléter para dar el compuesto I-152 (24 mg, 0.06 mmol, 71.1%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 214 - 216 °C Solvente de recristalización: etanol isopropiléter

Análisis elemental para $C_{22}H_{20}FNO_5(H_2O)_{0.2}$

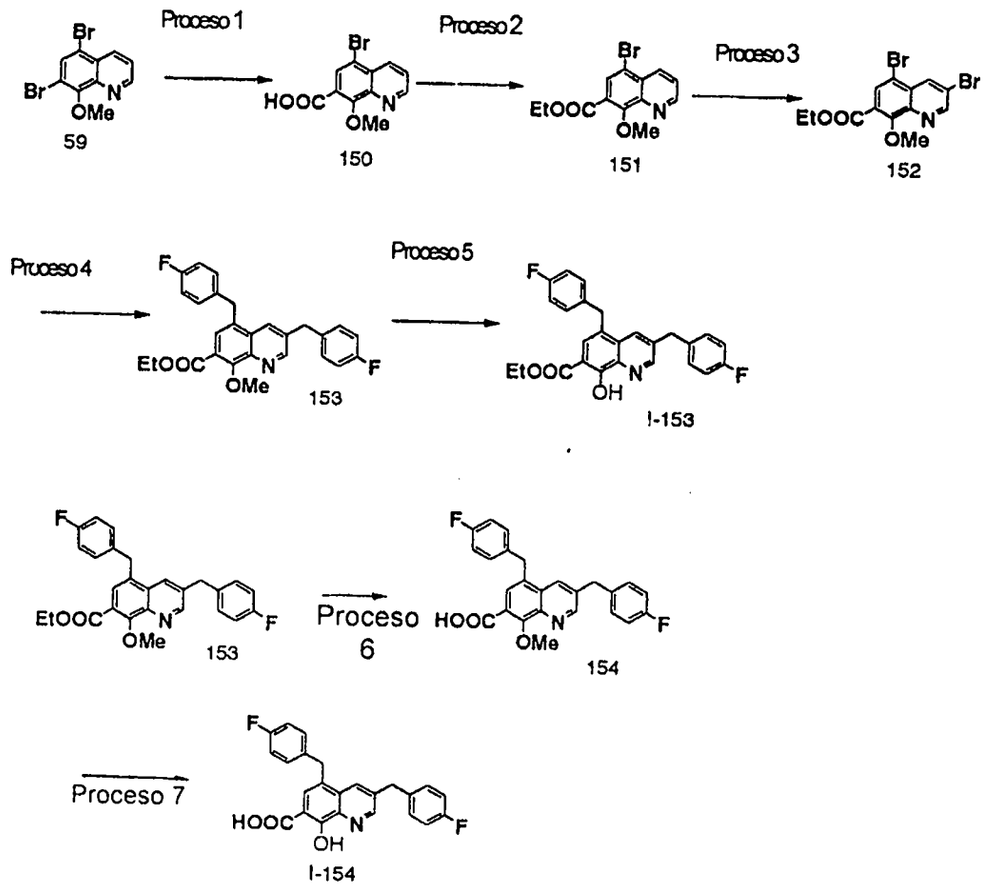
Calc. (%): C, 65.89; H, 5.13; F, 4.74; N, 3.49.

Encont. (%): C, 65.72; H, 4.90; F, 4.63; N, 3.46.

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 3.17 (2H, t, J=7.5Hz), 4.24 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7.2Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.35-8.41 (1H, m), 8.82-8.88 (1H, s), 11.14 (1H, s), 12.21 (1H,s).

Ejemplo 50

Compuesto I-153, I-154



Proceso 1

El compuesto 59 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 5 del Ejemplo 18 para dar el compuesto 150 (2.5 g, 8.9 mmol, 44.5%) como cristales incoloros.

Proceso 2

El compuesto 150 (2.5 g, 8.9 mmol) obtenido mediante el proceso 1 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 9 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 151 (667 mg, 2.1 mmol, 24.1%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 3

El compuesto 151 obtenido mediante el proceso 2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 18 para dar el compuesto 152 (345 mg, 0.89 mmol, 42.2%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 4

Se adicionó a polvo de zinc (210 mg, 3.2 mmol) THF (3.0 ml), 1,2-dibromometano (0.012 ml, 0.15 mmol), bromuro de bencilo (210 mg, 3.23 mmol) y clorotrimetilsilano (0.0125 ml, 0.10 mmol), y la mezcla se reflujó por 30 minutos. Esta reacción se adicionó a una solución del compuesto 152 (345 mg, 0.89 mmol) obtenido mediante el proceso 3 en THF (10.0 ml). Se adicionó trifenilfosfina (26.0 mg, 0.1 mmol) y acetato de paladio (11.0 mg, 0.05 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 60 °C por 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se adicionó solución hidrógenocarbonato de sodio al 1 % (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el residuo por evaporación bajo presión reducida y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 153 (179 mg, 0.4 mmol, 45.0%) como aceite amarillo.

Proceso 5

el compuesto 153 obtenido mediante el proceso 4 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 19 para

dar un compuesto del título I-153 (40.0 mg, 0.092 mmol, 23.1%) como cristales amarillos pálidos.

P. f.: 137 - 139 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{26}H_{21}F2NO_3(EtOAc)_{0.4}$

Calc. (%): C, 70.73; H, 5.20; F, 8.11; N, 2.99.

Encont. (%): C, 70.71; H, 4.75; F, 7.87; N, 3.10.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.06 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2Hz), 6.80-7.08 (8H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.81-8.84 (1H, m), 11.90(1H, s).

Proceso 6

se adicionó a una solución del compuesto 153 (400.0 mg, 0.92 mmol) obtenido mediante el proceso 4 en etanol (15.0 ml) hidróxido de litio 4 N (1 ml, 4 mmol), y la mezcla se reflujó por 40 minutos. Se adicionó a los cristales crudos obtenidos por evaporación bajo presión reducida agua (10.0 rnl) y ácido clorhidrico 2 N (3 ml, 6 mmol) con agitación. la pasta de cristales blanquecinos se filtró para dar el compuesto 154 (380 mg, 0.91 mmol, 98.5%) como cristales incoloros.

Proceso 7

El compuesto 154 (139 mg, 0.33 mmol) obtenido mediante el proceso 6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 6 del Ejemplo 18. los cristales incoloros se recristalizaron con acetato de etilo para dar un compuesto del título I-154 (85.0 mg, 0.21 mmol, 63.5%).

P. f.: 207- 209 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{24}H_{17}F2NO_3(H_2O)_{0.2}(EtOAc)_{0.15}$

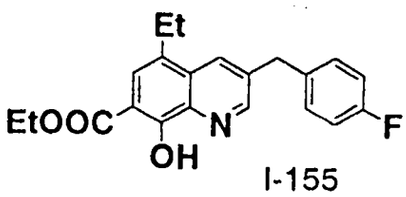
Calc. (%): C, 69.98; H, 4.44; F, 9.00; N, 3.32.

Encont. (%): C, 69.87; H, 4.08; F, 8.78; N, 3.43.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.16 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.00-7.22 (6H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.26-8.32 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m).

Ejemplo 51

Compuesto I-155



I-155

El compuesto I-155 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 23.

Compuesto I-155

P. f.: 78 - 80 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

Análisis elemental para $C_{21}H_{20}FNO_3$

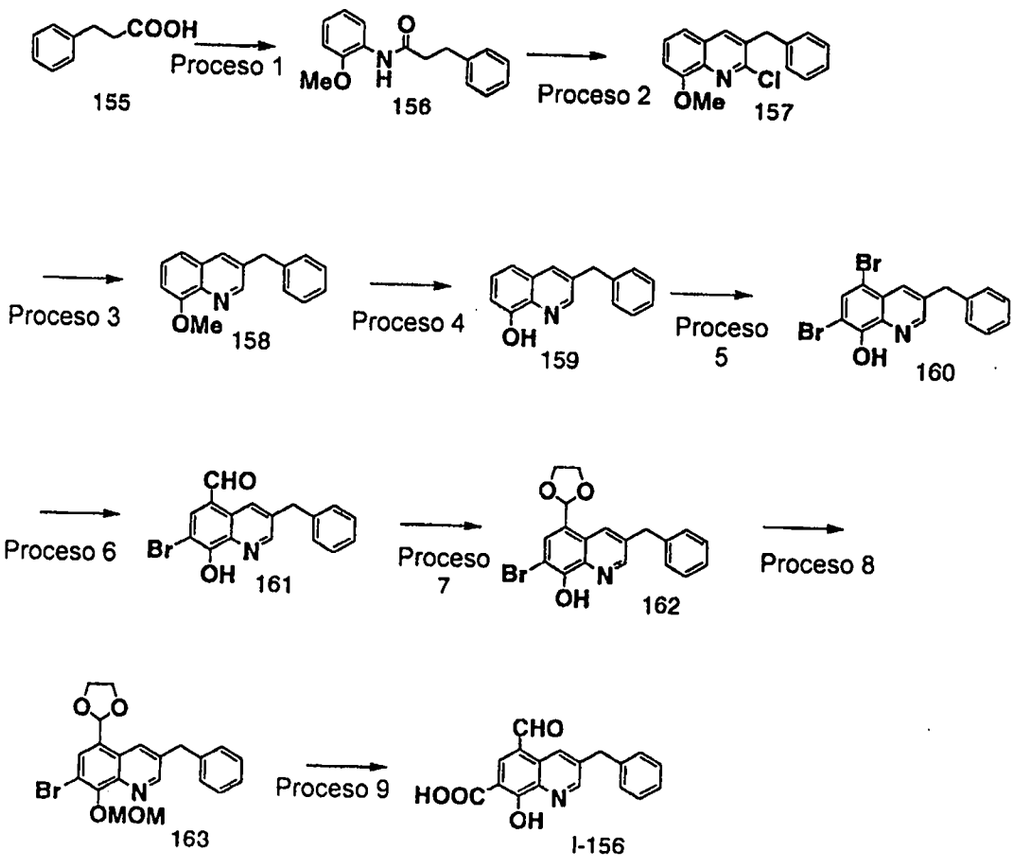
Calc. (%): C, 71.37; H, 5.70; F, 5.38; N, 3.96.

Encont. (%): C, 71.03; H, 5.71; F, 5.63; N, 3.84.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.91 (2H, q, J=6.9Hz), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.5Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.98-8.02 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m), 11.80 (1H, s).

Ejemplo 52

Compuesto I-156



Proceso 1

El fenil propionato (7.4 g, 60 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 156 (13.6 g, 53.3 mmol, 88.8%) como cristales rosado brillante.

Proceso .2

El compuesto 156 (13.0 g, 51 mmol) obtenido mediante el proceso 1 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 157 (9.0 g, 37.8 mmol, 74.1%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 3

El compuesto 157 (8.8 g, 31 mmol) obtenido mediante el proceso 2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 4 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 158 (6.2 g, 24.9 mmol, 80.2%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 4

El compuesto 158 (1.8 g, 7.2 mmol) obtenido mediante el proceso 3 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 5 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 159 (1.5 g, 6.4 mmol, 89.0%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 5

El compuesto 159 (1.55 g, 6.6 mmol) obtenido mediante el proceso 4 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 6 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 160 (1.95 g, 5.0 mmol, 75.2%) como cristales amarillo pálido.

Proceso 6

Se adicionó a una solución de hidróxido de sodio (180 mg, 4.5 mmol) en THF (90 ml) el compuesto 160 (1.2 g, 3.0 mmol) obtenido mediante el proceso 5 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a –78 °C y se adicionó gota a gota una solución de *n*-butillitio 1.59 M en *n*-hexano (2.9 ml, 4.5 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó por 60 minutos. Se adicionó gota a gota una solución de *N*-formil piperidina (509 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) a

la mezcla de reacción y se agitó por 30 minutos. Y se adicionó gota a gota una solución (10.0 ml, 20 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en THF a la mezcla de reacción y se calentó hasta temperatura ambiente. Se adicionó con agitación solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Los cristales naranja obtenidos por evaporación se lavaron con isopropiléter para dar el compuesto 161 (720 mg, 2.1 mmol, 70.2%).

Proceso 7

Se adicionó a una solución del compuesto 161 (680 mg, 2.0 mmol) obtenido mediante el proceso 6 en benzeno (20 ml) etilenglicol (620 mg, 10.0 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.9 mg, 0.1 mmol), y la mezcla se reflujó por 5.5 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonatohidrógeno de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para dar el compuesto 162 (430 mg, 1.1 mmol, 55.7%) como aceite café oscuro.

Proceso 8

Se adicionó gota a gota a una solución de hidruro de sodio (51 mg, 1.3 mmol) en THF (10 ml) una solución del compuesto 162 (410 mg, 1.1 mmol) obtenido mediante el proceso 7 en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, y se adicionó gota a gota cloruro de metoximetilo (111.0 mg, 1.3 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 40 °C por 60 minutos. La reacción de mezcla se

enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó agua helada, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo aceite café oscuro por evaporación y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con *n*-hexano - acetato de etilo (3:1 v/v) bajo presión reducida para dar el compuesto 163 (260 mg, 0.6 mmol, 55.0%) como aceite amarillo.

Proceso 9

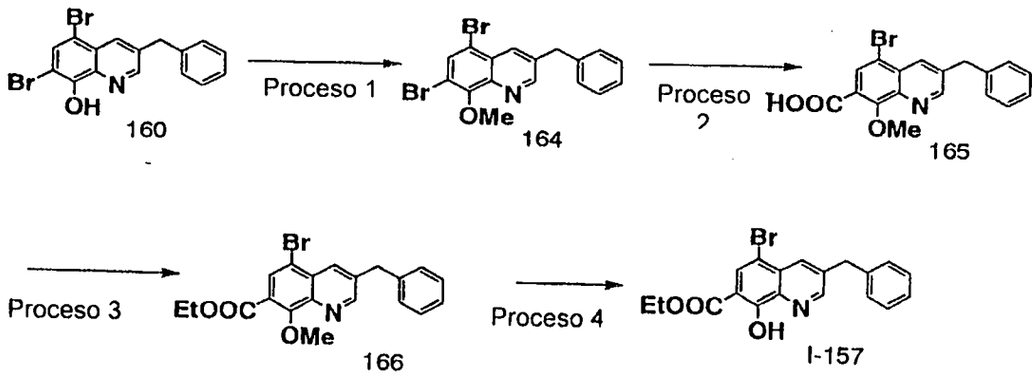
Se adicionó gota a gota fenillitio 1.8 M (0.67 ml, 0.6 mmol) en éter - ciclohexano (7:3 v/v) a éter (15 ml) y se enfrió a –78 °C. Se adicionó gota a gota una solución del compuesto 163 (250 mg, 0.6 mmol) en éter (5 ml) a la solución durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a –78 °C por 30 minutos, y luego, se inyectó gas CO_2 por 30 minutos, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C. Se adicionó a esta mezcla de reacción solución saturada de amonio (10.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Los cristales amarillos obtenidos por evaporación se lavaron con acetato de etilo - isopropiléter, y se recristalizaron con etanol para dar un compuesto del título I-156 (35 mg, 0.11 mmol, 19.0%) como cristales amarillos.

P. f.: 247 - 249 °C Solvente de recristalización: etanol

NMR (DMSO-d_6) δ:4.36 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 8.59 (1H, s), 8.95 (1H, brs), 9.78-10.10 (2H, m).

Ejemplo 53

Compuesto I-157



Proceso 1

El compuesto 160 (2.1 g, 5.3 mmol) obtenido mediante el Proceso 5 of Ejemplo 52 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 1 del Ejemplo 46 para dar el compuesto 164 (550 mg, 1.35 mmol, 25.5%) como aceite..

Proceso 2

El compuesto 164 (1.1 g, 2.7 mmol) obtenido mediante el proceso 1 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 8 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 165 (440 mg, 1.2 mmol, 43.8%) como cristales incoloros.

Proceso 3

El compuesto 165 (410 mg, 1.1 mmol) obtenido mediante el Proceso 2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 9 del Ejemplo 40 para dar el compuesto 166 (240 mg, 0.6 mmol, 55.0%) como

cristales amarillo pálido.

Proceso 4

El compuesto 166 (100 mg, 0.25 mmol) obtenido mediante el proceso 3 se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 4 del Ejemplo 46 para dar un compuesto del título I-157 (48.0 mg, 0.124 mmol, 49.6%) como cristales amarillo pálido.

P. f.: 104 – 106 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}BrNO_3(EtOAc)_{0.2}$

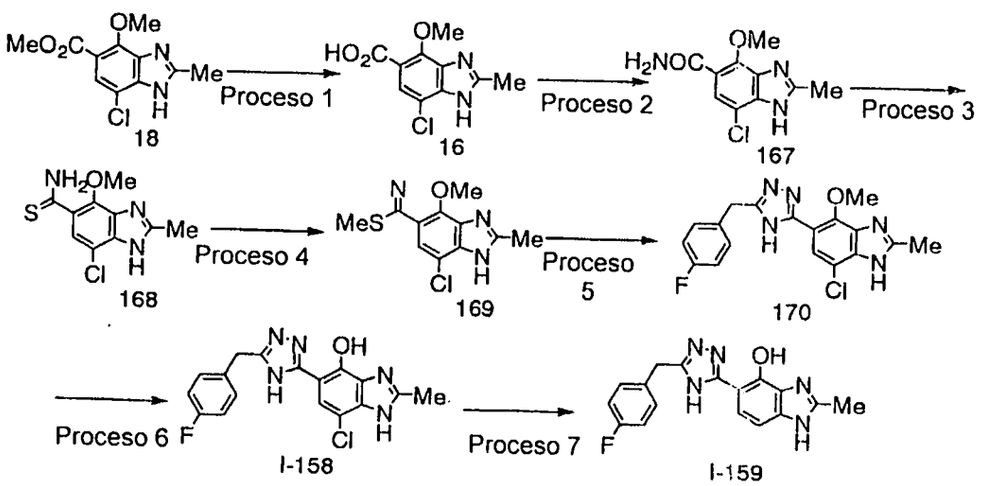
Calc. (%): C, 58.88; H, 4.39; Br, 19.78; N, 3.47.

Encont. (%): C, 58.60; H, 3.95; Br, 19.93; N, 3.57.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m), 11.95(1H, brs).

Ejemplo 54

Compuesto I-158, I-159



Proceso 1

El compuesto 18 (16.8 g, 66 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (100 ml). Se adicionó hidróxido de litio (3.2 g, 134 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se reflujó por 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se adicionó ácido clorhídrico concentrado y cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con 2-butanona. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo del compuesto 16 (15.8 g, 99.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 3.94 y 4.22 (3H, bs), 7.51 (1H, s).

Proceso .2

Se adicionó a una solución del compuesto 16 (4.0 g, 16.6 mmol) en THF (50 ml) trietilamina (2.0 g, 19.8 mmol) a temperatura ambiente. Y a se adicionó gota a gota una solución de formiato de cloroetilo (1.9 g, 17.5 mmol) en THF (5 ml) ala mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos, y las sales precipitadas se retiraron por filtración, y el filtrado se adicionó gota a gota a amoniaco 2 N (solucilon en etanol, 50 ml) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y eluido con acetato de etilo - THF (1:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida paradar el compuesto 167 (3.32 g, 83.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 4.00 y 4.36 (3H, bs), 7.50-7.80 (3H, m).

Proceso 3

El compuesto 167 (3.3 g, 13.9 mmol) se disolvió en THF (50 ml), y se adicionó reactivo de Lawson (6.7g, 16.6 mmol) a la solución y se reflujó por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se adicionó hielo en pedazos al residuo, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se cristalizó con éter para dar un producto crudo del compuesto 168 (2.4 g, 67.0%). NMR (DMSO-d_6) δ: mayor; 2.53 (3H, s), 4.31 (3H, s), 7.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.99 (1H, s), 12.86 (1H, s), menor; 2.53 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.46 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.90 (1H, s).

Proceso 4

Se adicionó a una solución del compuesto 168 (2.4 g, 9.3 mmol) en THF (70 ml) diisopropiletilamina (1.2 g, 9.3 mmol) y yoduro de metilo (2.8 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se adicionó a agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se cristalizó de éter para dar un producto crudo (2.1 g, 83.0%) del compuesto 169.

NMR (DMSO-d_6) δ: major; 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.18 (3H, brs), 7.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.86 (1H, s), minor; 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.00 (3H, brs), 7.20 (1H, s), 10.30 (1H, brs), 12.86 (1H, s).

Proceso 5

Se reflujó por 1 hora una mezcla del compuesto 169 (300 mg, 1.1 mmol) y acetatod de *p*-fluorofenilhydrazida (280 mg, 1.66 mmol) en ácido acético (5 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se adicionó acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y, el residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con acetato de etilo - metanol (50:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida y se cristalizó de éter para dar el compuesto 170 (330 mg, 81.0%).

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.36 (3H, brs), 7.08-7.18 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.78 (1H, s), 12.90 (1H, brs), 13.45 (1H, brs).

Proceso 6

El compesto 170 (300 mg, 0.81 mmol) se disolvió en ácido acético (6 ml), y se adicionó ácido bromhídrico al 47 % (2 ml). La mezcla se reflujó por 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido por evaporación se recristalizó de acetona paradar el compuesto I-158 (200 mg, 70.0%) como cristales incoloros.

P. f.: 295 °C Solvente de recristalización: acetona

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}ClFN_5O$

Calc. (%): C, 57.07; H, 3.66; N, 19.57; Cl, 9.91; F, 5.31.

Encont. (%): C, 56.99; H, 3.59; N, 19.23; Cl, 9.59; F, 5.15.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.11 y 4.23 (2H, brs), 7.10-7.25 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.67 y 7.74 (1H, brs), 11.73 (1H, brs), 12.89 y 13.00 (1H, brs), 14.28 (1H, brs).

Proceso 7

El compuesto I-159 (100 mg, 69.0%) se obtuvo como cristales incoloros a partir del compuesto I-158 (160 mg, 0.45 mmol) mediante el proceso 1 del Ejemplo 6.

P. f.: 170 °C Solvente de recristalización: acetonitrilo

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}FN_5O \cdot 0.4H_2O$

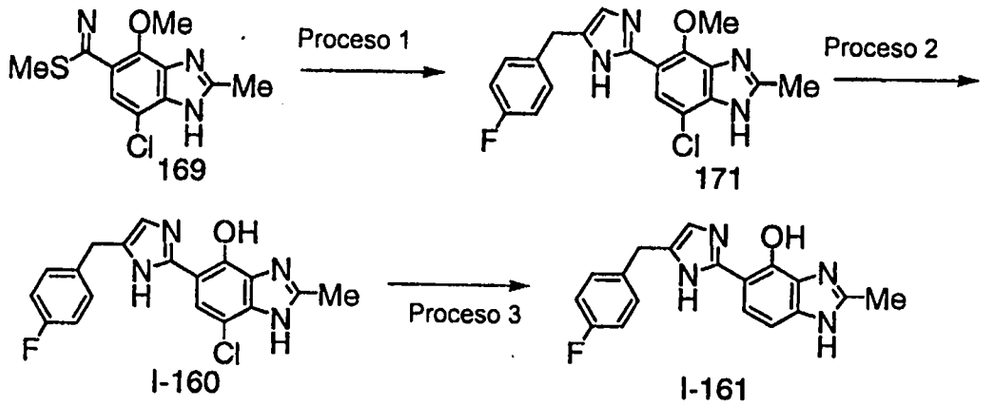
Calc. (%): C, 61.77; H, 4.51; N, 21.19; F, 5.75.

Encont. (%): C, 61.77; H, 4.32; N, 21.41; F, 5.79.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.50 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.04 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.7 Hz), 12.30 (1H, brs), 12.56 (1H, brs).

Ejemplo 55

Compuesto I-160, I-161



Proceso 1

El compuesto 171 (220 mg, 32.0%) se obtuvo a partir del compuesto I-169 (500 mg, 1.85 mmol) y clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propana 2-on (560 mg, 2.75 mmol) mediante el proceso 5 del Ejemplo 54. NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.17 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.94 (1H, s).

Proceso .2

El compuesto I-160 (410 mg, 94 %) se obtuvo como cristales incoloros a parti del compuesto 171 (450 mg, 1.22 mmol) mediante el proceso 6 del Ejemplo 54.

P. f.: 193-195 °C (se disuelve) Solvente de recristalización : acetona

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}FN_4O \cdot 0.5H_2O$

Calc. (%): C, 59.10; H, 4.13; N, 15.32; Cl, 9.69; F, 5.19.

Encont. (%): C, 59.36; H, 3.84; N, 15.22; Cl, 9.79; F, 4.91.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, brs), 3.96 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.00-7.03 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s).

Proceso 3

El compuesto I-161 (300 mg, 83.0%) se obtuvo como cristales incoloros a partir del compuesto I-160 (400 mg, 1.12 mmol) mediante el proceso 1 del Ejemplo 6.

P. f.: 167 °C Solvente de recristalización: etanol

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}FN_4O \cdot 0.7H_2O$

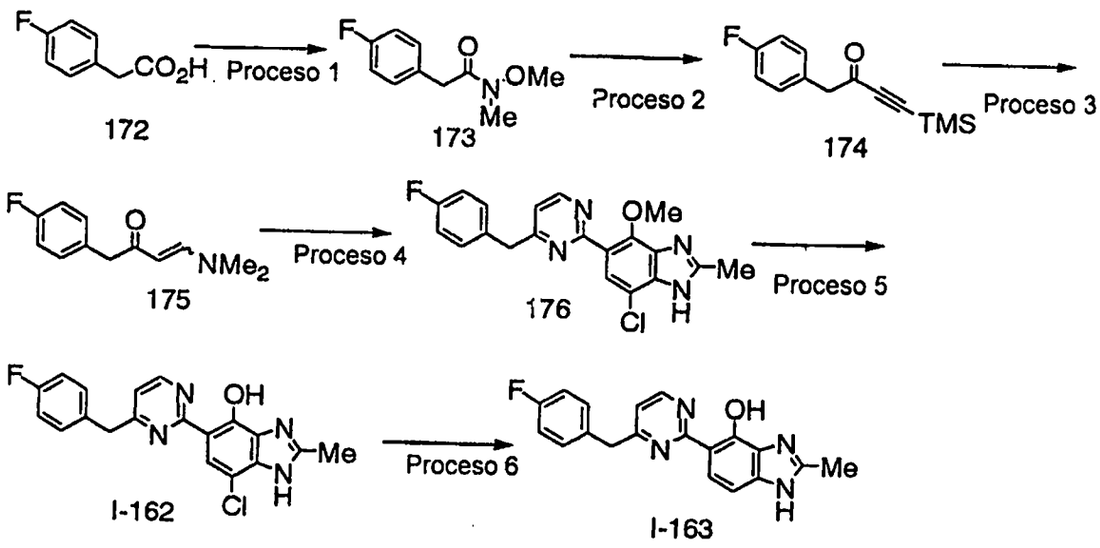
Calc. (%): C, 64.55; H, 4.94; N, 16.73; F, 5.67.

Encont. (%): C, 64.68; H, 4.87; N, 16.91; F, 5.42.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 3.94 (2H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.1Hz), 12.19 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

Ejemplo 56

Compuesto I-162, I-163



Proceso 1

El compuesto 172 (5 g, 32.4 mmol) se disolvió en cloroformo (30 ml) y acetonitrilo (15 ml). Se adicionó a la solución *N,O*-dimetilhidroxiamina (3.48 g, 35.6 mmol), HOBt (4.8 g, 35.6 mmol),

trietilamina (3.6 g, 35.6 mmol) y WSCD (5.5 g, 35.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y eluido con cloroformo-metanol (49:1 v/v).Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto 173 (5.27 g, 82.0%). NMR ($CDCl_3$) δ: 3.19 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.74 (2H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m).

Proceso 2

Se adicionó gota a gota a una solución de trimetilsililacetileno (982 mg, 10 mmol) en THF (10 ml) *n*-butillitio a –78 °C. La mezcla se agitó por 30 minutos, y se adicionó a la mezcla de reacción una solución del compuesto 173 (1.97 g, 10 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se calentó hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, y se adicionó solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo (2.1 g) del compuesto 174.

Proceso 3

Se adicionó a una solución del producto crudo (2.1 g) del compuesto 174 en etanol (10 ml) solución acuosa de metilamina al 40 % p (20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía con sílica gel. Se concentraron las fracciones que

contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo bajo presión reducida para dar el compuesto 175 (547 mg). El rendimiento del proceso 2 y 3fue del 26 %.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.77 (3H, bs), 3.07 (3H, bs), 3.60 (2H, s), 4.98 (1H, d, J=12.3Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=12.3Hz).

Proceso 4

El compuesto 169 (1.36 g, 5.04 mmol) del Ejemplo 54 se disolvió en etanol (30 ml) y se adicionó cloruro de amonio (280 mg, 5.24 mmol), y la mezcla se reflujó por 30 minutos. El solvente se evaporó y se cristalizó de éter para dar de manera cuantitativa el clorhidrato de la amidina. Este clorhidrato (280 mg, 1 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), y se adicionó a la solución el compuesto 175 (250 mg, 1.2 mmol) y solución de metóxido de sodio al 28 % (metanol, 1 ml, 5 mmol) y la mezcla se reflujó por 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó a solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con cloroformo - metanol (20:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 176 (260 mg 68.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.97-7.10 (3H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.1Hz).

Proceso 5

El compuesto I-162 (220 mg, 88%) se obtuvo como cristales incolorosa partir del compuesto 176 (260 mg, 0.68 mmol) mediante el proceso 6 del Ejemplo 54.

P. f.: 280 °C Solvente de recristalización: acetona

Análisis elemental para $C_{19}H_{14}ClFN_4O$

Calc. (%): C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

Encont. (%): C, 61.60; H, 3.75; N, 15.03; Cl, 9.69; F, 4.93.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=5.1Hz), 13.79 (1H, s).

Proceso 6

El compuesto I-163 (60 mg, 55.0%) se obtuvo como cristales incoloros a partir del compuesto I-162 (120 mg, 0.33 mmol) mediante el proceso 1 del Ejemplo 6.

P. f.: 203 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

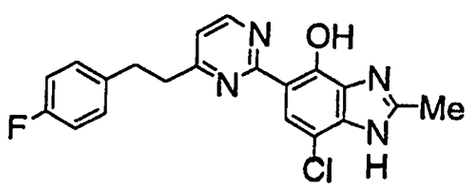
Análisis elemental para $C_{19}H_{15}FN_4O$

Calc. (%): C, 68.25; H, 4.52; N, 16.76; F, 5.68.

Encont. (%): C, 68.05; H, 4.42; N, 16.57; F, 5.43.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=5.1Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=5.1Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, d, J=5.1Hz).

El compuesto I-164 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 56.



I-164

Compuesto I-164

A colorless crystal, the yield was 87 %.

P. f.: 273 °C Solvente de recristalización: acetona

Análisis elemental para $C_{20}H_{16}ClFN_4O$

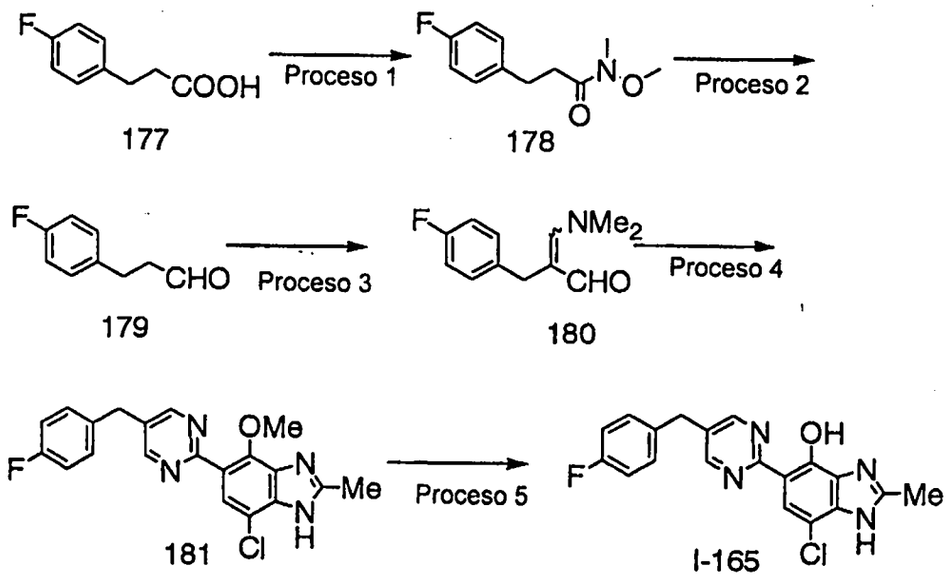
Calc. (%): C, 62.75; H, 4.21; N, 14.64; Cl, 9.26; F, 4.96.

Encont. (%): C, 62.52; H, 4.18; N, 14.34; Cl, 9.17; F, 4.70.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 3.06-3.20 (4H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.4Hz), 13.02 (1H, s), 14.11 (1H, s).

Ejemplo 57

Compuesto I-165



Proceso 1

El compuesto 178 (10.97 g, 87.0%) se obtuvo a partir del compuesto 177 (10.1 g, 60 mmol) mediante el proceso 1 del Ejemplo 56.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.6Hz), 3.18 (3H, s), 3.61(3H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.16-7.26 (2H, m).

Proceso 2

Se adicionó gota a gota a una solución de hidruro de alminio y lito (1.31 g, 34.63 mmol) en THF (50 ml) a una solución del compuesto 178 (6.65 g, 31.48 mmol) en THF (10 ml) a –78 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó por 1 hora. Se adicionó solución de hidrógeno sulfato de potasio, y se filtró el precipitado, y la fase orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo (5.49 g) del compuesto 179.

Proceso 3

Se agitó a 130 °C una solución del producto crudo (5.49 g) del compuesto 179 y dimetilformamida dimetilacetal (3.4 g, 31 mmol) en DMF (20 ml) por 8 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con dietiléter y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna con sílica gel. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado eluido con acetato de etilo para dar el compuesto 180 (588 mg, 9.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.04 (6H, s), 3.80 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 9.03 (1H, s).

Proceso 4

El compuesto 181 (240 mg, 63.0%) se obtuvo a partir del compuesto 180 (250 mg, 1.2 mmol) mediante el proceso 4 del Ejemplo 56.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.62 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.06 (3H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.68 (2H, s).

Proceso 5

El compuesto I-165 (180 mg 78.0%) se obtuvo como cristales incoloros a partir del Compuesto 181 (240 mg, 0.68 mmol) mediante el proceso 6 de Ejemplo 54.

P. f.: >300 °C Solvente de recristalización: acetona

P. f.: 280 °C Solvente de recristalización: acetona

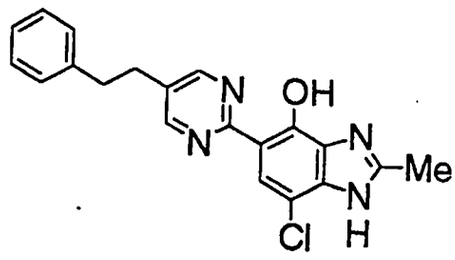
Análisis elemental para $C_{19}H_{14}ClFN_4O$

Calc. (%): C, 61.88; H, 3.83; N, 15.19; Cl, 9.61; F, 5.15.

Encont. (%): C, 61.50; H, 3.69; N, 15.02; Cl, 10.02; F, 4.94.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.85 (2H, s), 13.00 (1H, s), 13.78 (1H, s).

El compuesto I-166 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 57.



I-166

Compuesto I-166

Un crystal incoloro, El rendimiento fue del 65 %.

P. f.: 293 °C Solvente de recristalización: acetona

Análisis elemental para $C_{20}H_{17}ClN_4O$

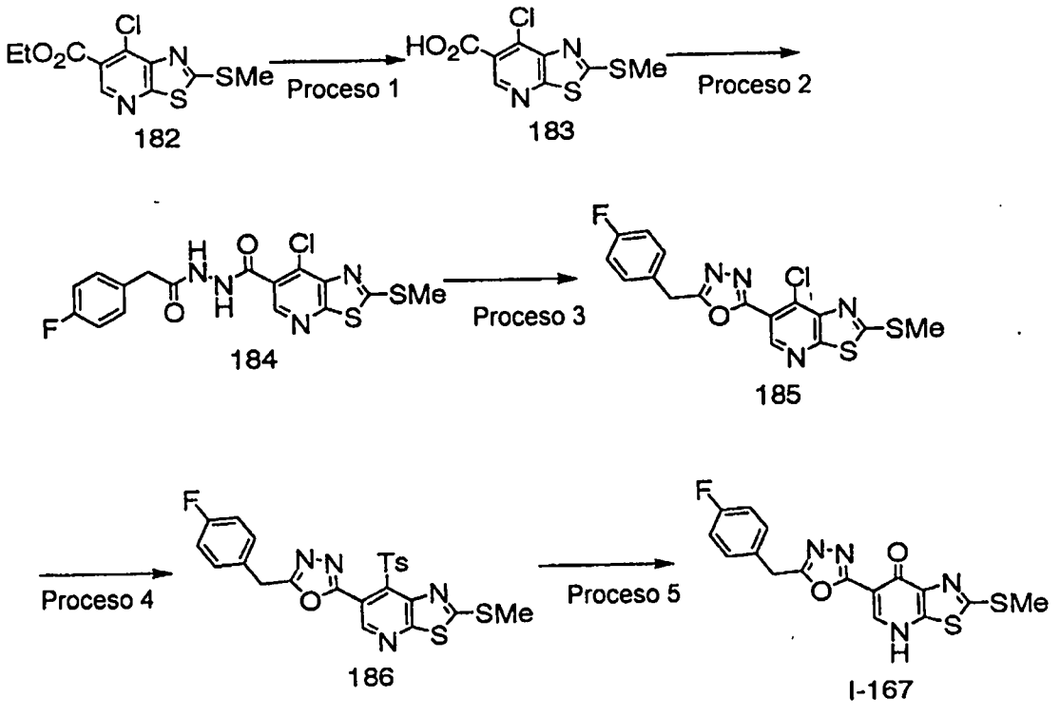
Calc. (%): C, 65.84; H, 4.70; N, 15.36; Cl, 9.72.

Encont. (%): C, 65.84; H, 4.57; N, 15.38; Cl, 9.84.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.51 (3H, s), 2.98 (4H,m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.10 (1H, s), 8.78 (1H, s), 13.00 (1H, s), 13.85 (1H, s).

Ejemplo 58

Compuesto I-167



Proceso 1

Se adicionó a una solución de dioxano - agua (2:1 v/v, 60 ml) del compuesto 182 (3.93 g, 13.6 mmol) decrito en el documento (J.

Heterocycl. Chem., 21, 401-406, (1984)), hidróxido de litio (688 mg, 28.2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por2 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. Se filtró los cristales precipitados y se lavaron con agua para dar el cornpuesto 183 (3.42 g, 96.0%) como cristales incoloros.

Proceso 2

El compuesto 184 (5.28 g, 84.0%) se obtuvó como cristales amaillo brillante a partir del compuesto 183 (3.42 g, 13.1 mmol) mediante el proceso 2 del Ejemplo 9.

Proceso 3

El compuesto 185 (806 mg, 84.0%) se obtuvo como cristales café-negruzco a partir del compuesto 184 (1.01 g, 2.46 mmol) mediante el proceso 3 del Ejemplo 9.

Proceso 4

Se reflujó por 25 horas una solución del compuesto 185 (514 mg, 1.31 mmol) y ácido *p*-toluensulfínico sódico (706 mg, 3.96 mmol) en etanol (20 ml). Se adicionó agua (40 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo. Se filtró los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales crudos obtenidos se recristalizaron de etanol para dar el compuesto 186 (583 mg, 80.0%) como cristales incoloros.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.39 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.23 (2H, m), 7.46 (4H, m), 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Proceso .5

Se adicionó a una solución de dioxano - agua (5:1 v/v, 8.4 ml) del compuesto 186 (356 mg, 0.694 mmol) hidróxido de litio (33.7 mg, 1.38 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 24 horas. Se adicionó agua (14 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Se filtró los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales crudos se recristalizaron de etanol para dar el compuesto I-167 (126 mg, 43.0%) como cristales amarillo oscuro.

P. f.: 280 - 290 °C Solvente de recristalización:etanol

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}FN_3O_3(H_2O)_{0.2}$

Calc. (%): C, 50.84; H, 3.04; N, 14.82; F, 5.03; S, 16.97.

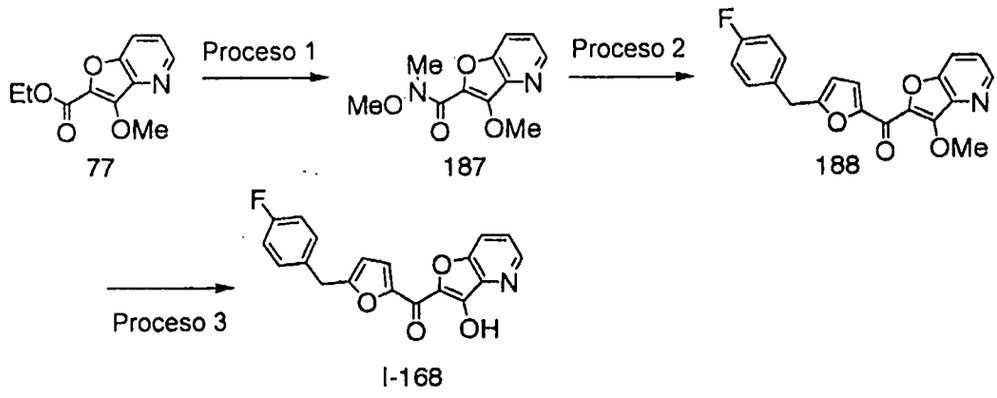
Encont. (%): C, 50.55; H, 2.66; N, 14.63; F, 4.86; S, 17.08.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.73 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.39 (1H, s).

IR (KBr) : 3442, 1603 cm^{-1}.

Ejemplo 59

Compuesto I-168



Proceso 1

Se enfrió a –78 °C una suspensión de clorhidrato de *N,O*-dimetil hidroxilamina (467 mg, 4.78 mmol) in tetrahidrofurano (100 ml), y se adicionó gota a gota *n*-butillitio/*n*-hexano 1.55 M (6.2 ml, 9.61 mmol) durante 5 minutos, y la mezcla se agitó por 3 minutos a la misma temperatura y por 12 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a –78°C, y se adicionó una solución del compuesto 77 (Referirse al Ejemplo 29) (529 mg,2.39 mmol) in tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó por 15 minutos a la misma temperatura. Se adicionó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con cloroformo - metanol (100:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto 187 (495 mg).

NMR ($CDCl_3$) δ:3.39 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.4, 4.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.7 Hz).

Proceso 2

Se enfrió a –78 °C una solución de 2-bromo5-(p-fluorobencil)furano (578 mg, 2.27 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y se adicionó gota a gota *n*-butillitio/*n*-hexano 1.55 M (1.4 ml, 2.17 mmol) a la solución durante 2 minutos y se agitó por 13 minutos a la misma temperatura. Se adicionó una solución del compuesto 187 (480 mg, 2.03 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura por 6 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por evaporación y se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con hexano - acetato de etilo (3:2 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto 188 (400 mg),

NMR ($CDCl_3$) δ:4.10 (2H, s), 4.57 (3H, s), 6.17 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 4.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.2 Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.5, 1.2 Hz).

Proceso 3

Se enfrió a 0 °C una solución del Compuesto 188 (136 mg, 0.387 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), y se adicionó tribromuro de boro 1.0 M en cloruro de metileno (0.58 ml,0.580 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Se adicionó a la mezcla de reacción solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera

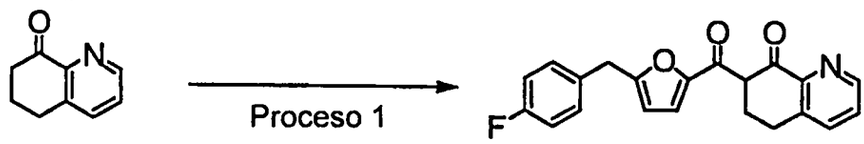
y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se lavó con una mezcla de acetona - metanol (1:10) para dar sólidos amarillos (87 mg). Y los sólidos se recristalizaron de una mezcla de acetona - metanol para dar el compuesto I-168 (34 mg) como cristales amarillos.

P. f.: 186-188 °C Solvente de recristalización: acetona - metanol

NMR ($CDCl_3$) δ:4.13 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 4.7 Hz), 7.818 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.823 (1H, dd, J=8.6, 1.1 Hz), 8.71 (1H, dd, J=4.7, 1.1 Hz).

Ejemplo 60

Compuesto I-169



189 I-169

Proceso 1

Se adicionó a una solución de 6,7-dihidroxi-5H-quinolina-8-on (Compuesto 189) (147 mg, 1.0 mmol) descrito en el documento (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,1985, p 213) en tetrahidrofurano (3 ml), litio bis(trimetilsilil)acetamida 1 M (1.2 ml, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento en hielo seco. La mezcla se agitó por 45 minutos, y se adicionó a la solución ácido clorhídrico (239 mg, 1.0 mmol). La mezcla se calentó de manera natural y se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se

lavó con solución saturada de cloruro de amonio, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con acetato de etilo. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto I-169 (88 mg, 25.0%) como un aceite.

ESIMS Negativo m/z 348 (M-H)

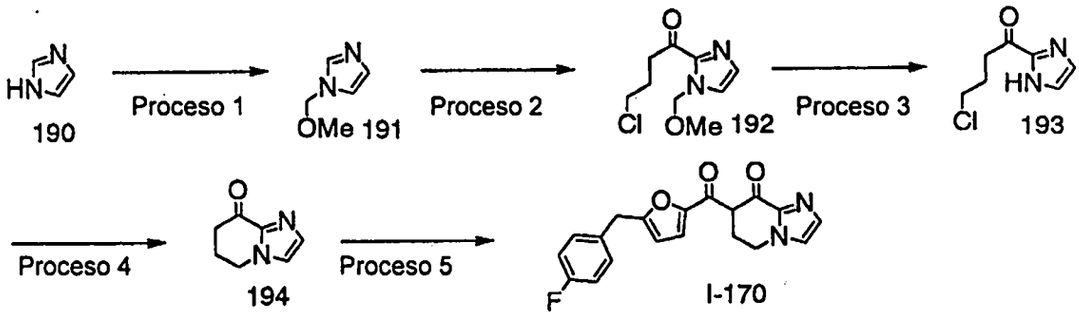
ESIMS Positivo m/z 350 (M+H)

NMR ($CDCl_3$) (forma enólica: forma cetónica = 3 :1) δ: 2.88-3.05 (4H, m), 4.00 (0.25H, s), 4.05 (0.75H, s), 4.41 (0.25H, dd, J=5.0, 9.2 Hz), 6.14 (0.25H, d, J=3.3 Hz), 6.19 (0.75H, d, J=3.3 Hz), 6.9-7.5 (6H, m), 7.58 (0.75H, d, J=7.5 Hz), 7.68 (0.25H, d, J=8.1 Hz), 8.68 (0.75H, d, J=5.1 Hz), 8.73 (0.25H, d, J=4.8 Hz).

IR (puro): 3051, 1601, 1506, 1223, 1157, 1018, 810, 735 cm^{-1}.

Ejemplo 61

Compuesto I-170



Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 190 (5.45 g, 80.0 mmol) en cloruro de metileno (160 ml), diisopropil etilamina (20.9 ml, 120 mmol)

y éter clorometilmetilico (7.90 ml, 104 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se destiló (84-87 °C/ 6 mmHg) bajo presión reducida para dar el compuesto 191 (3.06 g, 34.0%) como aceite incoloro. NMR ($CDCl_3$) δ: 3.28 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=1.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, s).

Proceso 2

Se adicionó a una solución del Compuesto 191 (1.12 g, 10.0 mmol) in tetrahidrofurano (40 ml), *n*-butillitio/*n*-hexano 1.55 M (6.77 ml, 10.5 mmol) a –40 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Se adicionó a la mezcla de reacción una solución de amida de Weinreb (2.00 g, 12.0 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a –60 °C, y la mezcla se agitó por 30 minutos a la misma temperatura. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con *n*-hexano - acetato de etilo (1:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto 192 (2.19 g) como aceite incoloro.

Proceso 3

Se adicionó a una solución del Compuesto 192 (2.14 g) obtenido mediante el Proceso 2 en dioxano (30 ml), ácido clorhídrico 6 N (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 horas. El solvente se evaporó y se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio. Se filtró los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto 193 (840 mg. 49.0%) como cristales.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23 (2H, quintet, J=6.9 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.27 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).

Proceso 4

Se adicionó a una solución del Compuesto 193 (556 mg, 3.22 mmol) en acetonitrilo (16 ml), carbonato de potasio (890 mg, 6.44 mmol) y yoduro de sodio (480 mg, 3.20 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y luego, se agitó a 70 °C por 20 horas. El residuo obtenido por evaporación se sometió a cromatografía en columna con sílica gel y se eluyó con cloroformo - metanol (9:1 v/v). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto deseado bajo presión reducida para dar el compuesto 194 (358 mg, 82.0%) como cristales incoloros.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39 (2H, m), 2.77 (2H, m), 4.26 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=0.9 Hz).

Proceso 5

El compuesto I-170 (69 mg, 20.0%) se obtuvo como aceite Amarillo a partir del compuesto 194 (136 mg, 1.00 mmol) mediante el proceso 1 del Ejemplo 60.

FABMS m/z 339 (M+H)+

Análisis de masas de alta resolución para $C_{19}H_{16}FN_2O_3$

Calc. (m/z):339.1145.

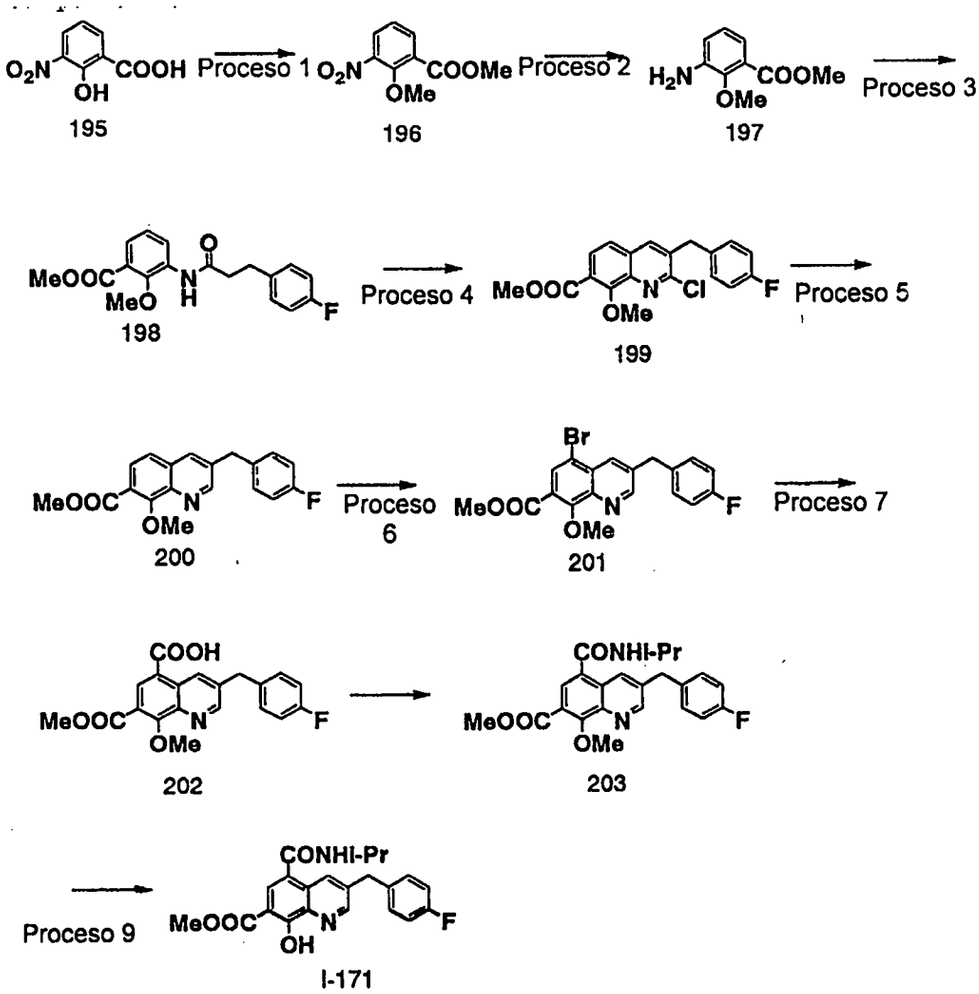
Encont. (m/z):339.1153.

NMR ($CDCl_3$) (forma enólica: forma cetónica = 1:1) δ: 2.50-2.62 y 2.72-2.86 (total 1H, ambos m), 3.28 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.01 y 4.05(total 2H, ambos s), 4.08-4.70 (total 3H, m), 6.17 y 6.6.22 (total 1H, ambos d, J=3.6 Hz), 6.96-7.42 (7H, m).

IR (puro) : 3014, 1660, 1508, 1227, 1213, 1205 cm^{-1}.

Ejemplo 62

Compuesto I-171



Proceso 1

Se adicionó a una solución de ácido 3-nitrosalicílico (51 g, 279 mmol) del compuesto 195 en DMF (250 ml) carbonato de potasio (77 g) y se adicionó gota a gota sulfato de dimetilo (58 ml) manteniendo bajo 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se adicionó solución de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporo bajo presión reducida para dar un producto crudo (56.3 g) del compuesto 196 como cristales incoloros.

Proceso 2

El producto crudo (56.3 g) del compuesto 196 se disolvió en una mezcla de etanol (200 ml) – dioxano (200 ml) - agua (40 ml). Se adicionó a la mezcla de reacción una suspensión de carbón paladio al 10 % (2.82 g) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó por 5.5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un manto de Celita, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. Se adicionó agua (300 ml) al residuo, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter. El extracto se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto crudo (48.4 g, 266 mmol) del compuesto 197comoaceite.

Proceso 3

El compuesto 198 (78.5 g, 237.0 mmol, 89.1%) se obtuvo como cristales a partir del compuesto 109 (47.0 g, 279 mmol) del Ejemplo 40 y el producto crudo (48.4 g, 266 mmol) del compuesto 197 del Ejemplo 40.

P. f.: 90 – 92 °C

Proceso 4

El compuesto 199 (24.2 g, 28.5%) se obtuvo como cristales a partir del compuesto 198 (78.0 g, 235 mmol) mediante el proceso 3 del Ejemplo 40.

P. f.: 126 – 127 °C

Proceso 5

El compuesto 200 (19.3 g, 89.2%) se obtuvo como cristalesa artir del compuesto 199 (23.9 g, 66.4 mmol) mediante el Proceso 4 del Ejemplo 40.

P. f.: 60 – 60.5 °C

Proceso 6

Se adicionó a una solución del Compuesto 200 (32.3 g, 99.2 mmol) en ácido acético (400 ml), acetato de sodio (10.4 g, 127 mmol) y se adicionó gota a gota una solución de bromuro (5.62 ml, 109 mmol) en ácido acético (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora 40 minutos, y se adicionó a la mezcla de reacción acetato de sodio (10.4 g, 127 mmol) y una solución bromo (5.62 ml, 109 mmol) en ácido acético (10 ml) de la misma forma. La mezcla se agitó por 1.5 horas, y se adicionó a la mezcla de reacción acetato de

sodio (20.4 g, 249 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento en hielo. Se adicionó a la mezcla de reacción solución acuosa de hidrogenosulfito de sodio al 10 % (260 ml) y agua (250 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se filtraron los cristales precipitados y se lavaron con agua. Los cristales obtenidos se disolvieron en acetato de etilo (600 ml) y se lavaron sucesivamente con solución de hidrogenosulfito de sodio al 10 %, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo cristalizado obtenido por evaporación bajo presión reducida se recristalizó de acetona - hexano para dar el compuesto 201 (37.4 g, 92.5 mmol, 93.2%) como cristales.

P. f.: 110 – 111°C

Proceso 7

Se adicionó a una suspensión del compuesto 201 (3.05 g, 7.55 mmol), acetato de paladio(II) (339 mg, 1.51 mmol) y 1,3-bis(difenil fosfino)propano (781 mg, 1.89 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml), trietilamina (10.5 ml, 75.3 mmol) y agua (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y luego, se agitó a temperatura ambiente por 1 hora bajo atmósfera de monóxido de carbono de 1 atm y 2 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y agua (120 ml), y se filtró a través de un manto de Celita. El filtrado se lavó con acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida, se adicionó al residuo solución de ácido cítrico al 10 % (60 ml). Los cristales precipitados se filtraron , se lavaron con agua y recristalizaron de acetato de etilo - metanol (1:1 v/v) para dar el compuesto 202 (2.16 g, 58.5 mmol, 78.0%) como cristales café oscuro.

Proceso 8

Se adicionó a una suspensión de compuesto 202 (199 mg, 0.539 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (7.5 mg, 0.056 mmol) en DMF (2 ml) isopropilamina (0.056 ml, 0.66 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (125 mg, 0.652 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 90 minutos. Se adicionó gota a gota agua (4 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron con agua para dar el compuesto 203 (194 mg, 88.0%) como cristales incoloros.

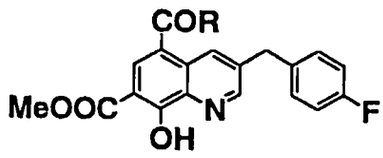
Proceso 9

se adicionó gota a gota a una solución del compuesto 203 (90.0 mg, 0.219 mmol) en cloruro de metileno (4.5 ml), tribromuro de boro 1 M (0.880 ml, 0.880 mmol) en cloruro de metileno bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se adicionó agua (9 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con agua y recristalizaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título I-171 (31.6 mg, 0.08mmol, 36.0%) como cristales café oscuro.

P. f.: 210 – 212 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, brd), 8.51 (1H, m), 8.90 (1H, m).

Los compuestos I-172 a I-179 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 18 y el Ejemplo 62.



I-172～ I-179

I-172 : R=NH_2
I-173 : R=NHMe
I-174 : R=NHEt
I-175 : R=NHn-Pr
I-176 : R=piperidine
I-177 : R=NHBn
I-178 : R=NMe_2
I-179 : R=OMe

Compuesto I-172

P. f.: 247 – 249 °C Solvente de recristalización: metanol - isopropanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.93 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.48 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.90 (1H, d, J=4.2 Hz).

Compuesto I-173

P. f.: 219 – 221 °C Solvente de recristalización: metanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 2.81 (3H, d, J=4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.52 (1H, brt), 8.67 (1H, m), 8.90 (1H, m).

Compuesto I-174

P. f.: 198-200 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.49 – 3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.14 – 7.27 (2H, m), 8.02 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compuesto I-175

P. f.: 190-193 °C Solvente de recristalización: acetona - éter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02(3H, t, J=7.5Hz), 1.68(2H, m), 3.46(2H, m), 4.04(3H, s), 4.15(2H, s), 6.06(2H, m), 6.99(2H, m), 7.17(1H, m), 8.04(1H, s), 8.64(1H, s), 8.83 (1H,s).

Compuesto I-176

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.04-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.45 (1H, d, J=1.5Hz).

Compuesto I-177

P. f.: 228 – 230 °C Solvente de recristalización: metanol

NMR (DMSO-d_6) δ: 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.49 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.15 (2H, m), 7.28 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.14 (1H, brt).

Compuesto I-178

P. f.: 158-161 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

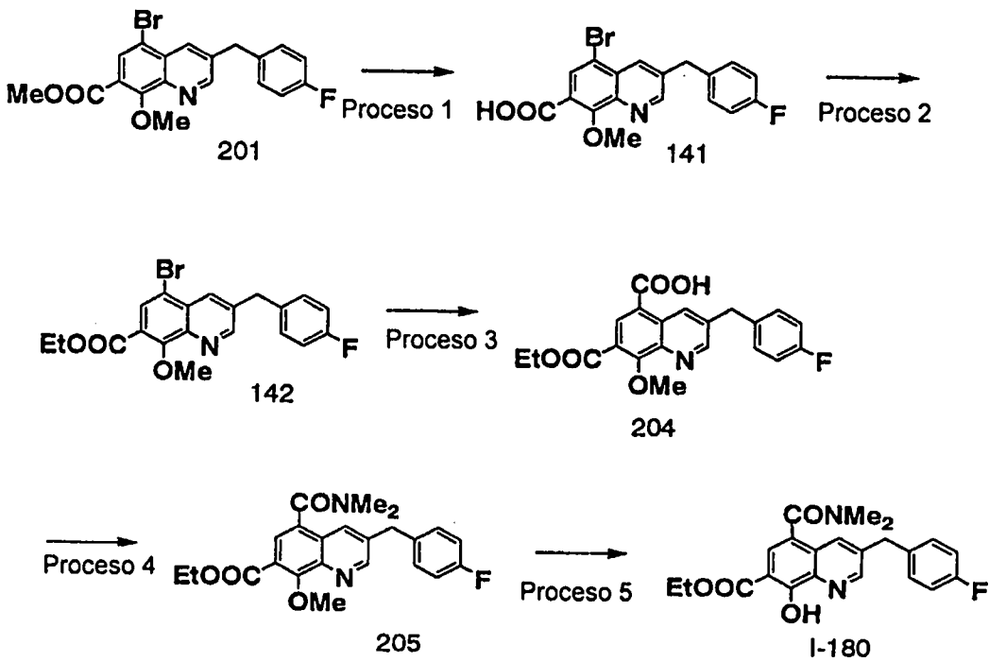
NMR ($CDCl_3$) δ: 2.82 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.14 (1H, br.s), 7.01 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.13 – 7.19 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.89 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.94 (1H, br.s).

Compuesto I-179

P. f.: 159-163 °C Solvente de recristalización: acetona - isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.96(3H, s), 4.07(3H, s), 4.20(2H, s), 7.01(2H, m), 7.20(2H, m), 8.76(1H, s), 8.88(1H, s), 9.30 (1H,s).

Ejemplo 63



Compuesto I-180

Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 201 (1.5 g, 3.71 mmol) en tetrahidrofurano (12.5 ml)- metanol (12.5 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2.20 ml, 4.45 mmol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se reflujó por 30 minutos. Se adicionó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 2 N (2.2 ml) y agua (75 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 30 minutos bajo enfriamiento en hielo. Se filtraron los cristales precipitados y se lavaron con agua para dar el compuesto 141 (1.4 g, 97.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.23 (2H, s), 4.49 (3H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.40 (1H, brs).

Proceso 2

Se adicionó a una solución del compuesto 141 (1.4 g, 3.59 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (827 mg, 4.31 mmol) y 1-hidroxi benzotriazol (566 mg, 4.31 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por40 minutos. Se adicionó a la mezcla de reacción etanol (20 ml) y trietilamina (0.60 ml, 4.31 mmol), y la mezcla se reflujó por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó bajo presión reducida. Se adicionó agua helada al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por evaporación bajo presión reducida se purificó en cromatografía en columna (acetato de etilo: n-hexano = 1:2 - 1:1) para dar el compuesto 142 (1.30 g, 87.0%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, s), 4.21 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

Proceso 3

El compuesto 204 (2.38 g, 87.0%) se obtuvo como cristales Amarillo pálido a partir del compuesto 142 (3.0 g, 7.18 mmol) mediante el proceso 7del Ejemplo 62.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.40 (1H, brs).

Proceso 4

El compuesto 205 (173 mg, 81.0%) se obtuvo como cristales incoloros a partir del compuesto 204 (200 mg, 0.52 mmol) mediante el proceso 8 del Ejemplo 62.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.83 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.23 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1 Hz).

Proceso 5

Un compuesto del título I-180 (90 mg, 55.0%) se obtuvo como cristales Amarillo pálido a partir del compuesto 205 (170 mg, 0.41 mmol) mediante el proceso 9 del Ejemplo 62.

P. f.:127 – 128 °C Solvente de recristalización: metanol - diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.90 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.07 (1H, brs).

Los compuestos I-181 a I-190 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 63.



I-181 ~ I-190

I-181	R1=Et	R2=NHMe
I-182	R1=Et	R2=NHEt
I-183	R1=Et	R2=NHn-Pr
I-184	R1=Et	R2=piperidine
I-185	R1=Et	R2=$NHCH_2CH_2OH$
I-186	R1=Et	R2=NHBn
I-187	R1=Et	R2=NHPh
I-188	R1=i-Pr	R2=NH_2
I-189	R1=i-Pr	R2=NHMe
I-190	R1=i-Pr	R2=NMe_2

Compuesto I-181

P. f.:208 – 210 °C Solvente de recristalización: metanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.30 (1H, s), 12.15 (1H, brs).

Compuesto I-182

P. f.: 153-155 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.57 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.28 (2H, s), 4.55 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.91 (1H, brs), 7.03-7.12 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.36 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.26 (1H, brs).

Compuesto I-183

P. f.: 134-137 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.79 (2H, m), 3.49 (2H, q, J=6.5 Hz), 4.23(2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.93

(1H, brs), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.16 (1H, s).

Compuesto I-184

P. f.: 140-143 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.50 (2H, m), 1.48 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.60-1.74 (4H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.54-3.96 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.54 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.50 (1H, s), 12.39 (1H, brs).

Compuesto I-185

P. f.: 194 – 195°C Solvente de recristalización: acetato de etilo - metanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.65-3.74 (2H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.94-7.05 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.13 (1H, brs).

Compuesto I-186

P. f.: 214-217 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.15 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.70 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.35 (1H, brs), 6.95-7.04 (2H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.31-7.42 (5H, m), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=1.5 Hz), 12.14(1H, brs).

Compuesto I-187

P. f.:168 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo - diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.15 (2H, s), 4.53 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.94-7.70 (9H, m), 7.77 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 12.17 (1H, brs).

Compuesto I-188

P. f.: 218-219 °C Solvente de recristalización: acetona - acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.17 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.3 Hz), 5.92 (2H, brs), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.29 (1H, brs).

Compuesto I-189

P. f.: 208-209 °C Solvente de recristalización: acetona - metanol

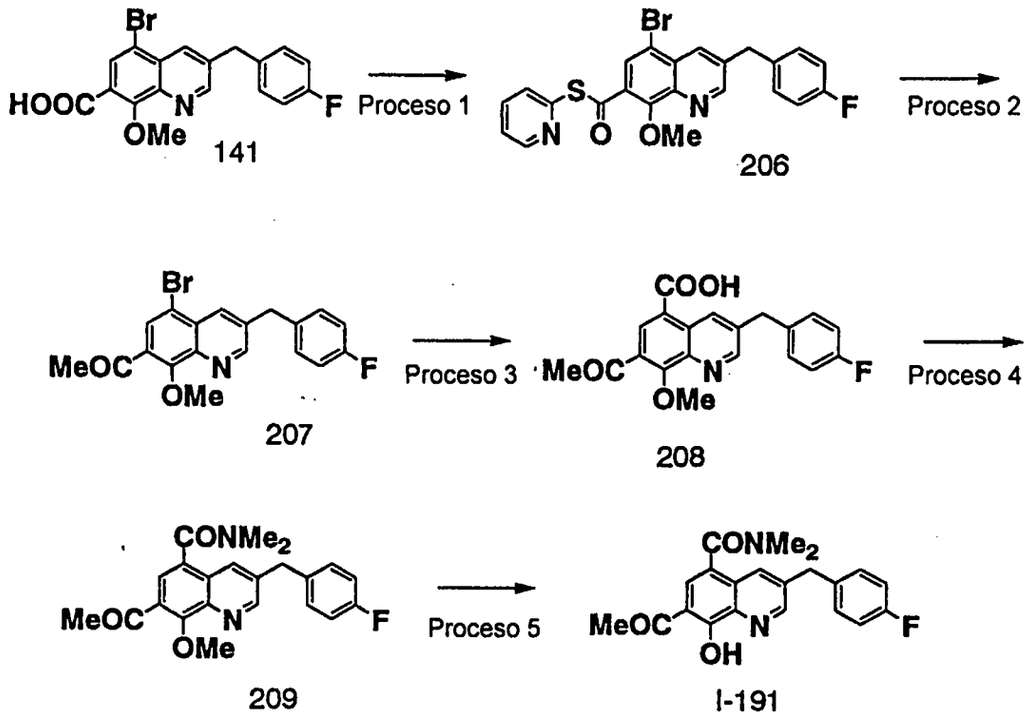
NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (6H, d, J=6.2 Hz), 3.08 (3H, d, J=3.9 Hz), 4.16 (2H, s), 5.39 (1H, sep, J=6.2 Hz), 6.07 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.23 (1H, brs).

Compuesto I-190

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.78 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.36 (1H, sep, J=6.3 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.23 (1H, brs).

Ejemplo 64

Compuesto 191



Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 141 (390 mg, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) 2,2'-dipiridildisulfuro (242 mg, 1.1 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1.1 mmol). Luego de ser agitado por 2 horas, se adicionó a la mezcla de reacción 2,2'-dipiridildisulfuro (242 mg, 1.1 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo durante la noche y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se cristalizó de diisopropiléter para dar el compuesto 206 (436 mg, 90 %).

Proceso 2

Se adicionó a una solución del compuesto 206 (2.20 mg, 4.55 mmol) obtenido mediante el proceso 1 en tetrahidrofurano (50 ml), bromuro de magnesio y metilo (5.0 ml, 5.0 mmol) bajo enfriamiento en hielo seco. Luego de

40 minutos, se adicionó a la mezcla de reacción bromuro de magnesio y metilo (0.9 ml, 0.9 mmol). Luego de 15 minutos, se adicionó solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna y se cristalizó con n-hexano- diisopropiléter para dar el compuesto 207 (1.64 g, 93.0 %)

Proceso 3

El compuesto 207 (1.6 g, 4.2 mmol) se obtuvo mediante el proceso 2, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 7 del Ejemplo 62 para dar el compuesto 208 (1.18 g, 3.34 mmol, 80.5 %) como cristales incoloros.

Proceso 4

El compuesto 208 (194.3 mg, 0.55 mmol) se obtuvo mediante el proceso 3, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 8 del Ejemplo 62 para dar el compuesto 209 (148 mg, 0.39 mmol, 70.7 %) como cristales incoloros.

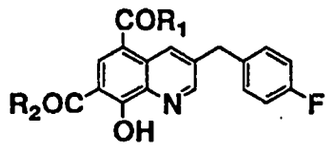
Proceso 5

El compuesto 209 (100.0 mg, 0.26 mmol) se obtuvo mediante el proceso 4, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 45 para dar el compuesto I-191 (51.8 mg, 0.39 mmol, 54.4 %) como cristales verde brillante.

P. f.: 141 - 142 °C Solvente de recristalización: etanol-isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ . 2.74 (3H, s),2.80 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.96-7.09 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.82-8.90 (1H, m)

Los compuestos I-192 a I-243 se prepararon de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 45, a los procesos 7 y 8 del Ejemplo 62 y el Ejemplo 64.



I-192 ~ I-243

I-192 : R1=NH_2	R2=Me	I-219 : R1=NH_2	R2=Ph
I-193 : R1=NHMe	R2=Me	I-220 : R1=NHMe	R2=Ph
I-194 : R1=NHi-Pr	R2=Me	I-221 : R1=NHEt	R2=Ph
I-195 : R_1= piperidina	R2=Me	I-222 : R1=NHi-Pr	R2=Ph
I-196 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Me	I-223 : R_1= piperidina	R2=Ph
I-197 : R1=NHBn	R2=Me	I-224 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Ph
I-198 : R1=NHPh	R2=Me	I-225 : R1=NHBn	R2=Ph
I-199 : R1=NH_2	R2=Et	I-226 : R1=NHPh	R2=Ph
I-200 : R1=NHMe	R2=Et	I-227 : R1=NMe_2	R2=Ph
I-201 : R1=NHEt	R2=Et	I-228 : R1=OMe	R2=Ph
I-202 : R1=NHi-Pr	R2=Et	I-229 : R1=NH_2	R2=4-F-Ph
I-203 : R_1= piperidina	R2=Et	I-230 : R1=NHMe	R2=4-F-Ph
I-204 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=Et	I-231 : R1=NHEt	R2=4-F-Ph
I-205 : R1=NHBn	R2=Et	I-232 : R1=NHi-Pr	R2=4-F-Ph
I-206 : R1=NHPh	R2=Et	I-233 : R_1= piperidina	R2=4-F-Ph
I-207 : R1=NMe_2	R2=Et	I-234 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=4-F-Ph
I-208 : R1=NH_2	R2=i-Bu	I-235 : R1=NHBn	R2=4-F-Ph
I-209 : R1=NHEt	R2=i-Bu	I-236 : R1=NHPh	R2=4-F-Ph
I-210 : R1=NHi-Pr	R2=i-Bu	I-237 : R1=NMe_2	R2=4-F-Ph
I-211 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=i-Bu	I-238 : R1=OMe	R2=4-F-Ph
I-212 : R1=NH_2	R2= Ciclohexano	I-239 : R1=NH_2	R2= tiofeno
I-213 : R1=NHMe	R2= Ciclohexano	I-240 : R1=NHMe	R2= tiofeno
I-214 : R1=NMe_2	R2= Ciclohexano	I-241 : R1=NHEt	R2= tiofeno
I-215 : R1=OMe	R2= Ciclohexano	I-242 : R1=NHBn	R2= tiofeno
I-216 : R1=NH_2	R2= -$(CH_2)_3OMe$	I-243 : R1=NMe_2	R2=
I-217 : R1=NHMe	R2= -$(CH_2)_3OMe$		
I-218 : R1=NMe_2	R2= -$(CH_2)_3OMe$		

Compuesto I-192

P. f.: 230- 232 °C solvente de recristalización: dietiléter

NMR (DMSO) δ: 2.75 (3H, s),4.23 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=4.7 Hz),8.7 (1H, s), 8.90 (1H, s).

Compuesto I-193

P. f.: 207-209 °C solvente de recristalización: etanol - dietiléter

NMR (DMSO) δ: 2.75 (3H, s),2.81 (3H, d, J= 4.4 hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=4.7 Hz),8.70 (1H, s), 8.90 (1H, s).

Compuesto I-194

P. f.: 211 213 °C solvente de recristalización: etanol - dietiléter

NMR (DMSO) δ: 1.17 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.75 (3H, s), 4.10 (1H, sept, J= 6.4 Hz), 4.23 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m),7.32-7.37 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.53 (1H, s), 8.90 (1H, s).

Compuesto I-195

P. f.: 191-193 °C solvente de recristalización: etanol - isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00- 1.80 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.12 (2H, m), 3.48-4.02 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.78-7.82 (1H, m), 8.86- 7.92 (1H, m)

Compuesto I-196

P. f.: 180- 183 °C Solvente de recristalización: etanol - isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.78 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.58-3.64 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, s), 4.16 (2H, s), 3.37-6.49 (1H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.64-8.67 (1H, m),8.64—8.67 (1H, m), 8.77-8.84 (1H, s).

compuesto I-197

P. f.: 208-210 °C Solvente de recristalización: etanol - dietiléter

NMR (DMSO) δ: 2.75 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.51 (2H, J= 6.1 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (5H, m), 7.33-7.37 (2H, s), 8.13 (1H, s), 8.65 (1H, s9, 8.91 (1H, s), 9.12 (1H, t, J= 5.5 Hz) .

Compuesto I-198

P. f.: 212-215 °C solvente de recristalización: isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.76 (3H, s), , 4.11 (2H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.38- 7.46 (2H, s), 7.60- 7.70 (2H, m), 7.80-8.08 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 8.60-8.66 (1H, m), 8.72- 8.80 (1H, m).

Compuesto I-199

P. f.: 217-219 °C solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.19 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.18 (2H, s), 5.85 (2H, bs). 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-720 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.80 (1H, d, J= 2.0 Hz).

Compuesto I-200

P. f.: 214-2216 °C solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.07 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.18 (2H, q, J0 7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 6.09 (1H, bs), 6.97-7.04 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-201

P. f.: 194-195 °C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H,t, J= 7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.17 (2H, q; J= 7.2 HZ), 3.50-3.59 (2H, m), 4.16 (2H, s), 8.63 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.79 (1H, d; J= 1.8 Hz).

Compuesto I-202

P. f.: 196 - 197°C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.29 (6H, t, J= 6.5 Hz), 3.19 (2H, q; J= 7.2 HZ), 4.17 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 5.82 (1H,bs),6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.01 (1H,s), 8.58 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-203

P. f.: 136-138°C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.00-1.75 (6H, m), 3.00-3.17 (4H, m), 3.60 (1H, bs), 3.92 (1H,bs) 4.16 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.88 (1H, d; J= 2.1 Hz).

Compuesto I-204

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.41 (3H, s), 3.61 (2H, d; J= 5.0 HZ), 3.71 (2H,d, J= 5.0 Hz), 4.16 (2H,sm),6.41 (1h, bs),

6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (2H. m), 8.07 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-205

P. f.: 202- 203°C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.14 (2H,q, J= 7.2 Hz), 4.14 (2H, s), 4.68 (2H, d; J= 5.5 HZ), 6.41 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H,m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.06 (1H, S), 8.66 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.77 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-206

P. f.: 196 - 197°C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.16 (2H,q, J= 7.2 Hz), 4.12 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.13-7.26 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.67 (2H, d, J= 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-207

P. f.: 150-152°C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.16 (2H,q, J= 7.2 Hz), 4.12 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.13-7.26 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.67 (2H, d, J= 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-208

P. f.: 178180°C Solvente de recristalización: acetato de etiilo- isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05 (6H, d, J= 6.7 Hz), 2.30 (1H, m), 3.00 (2H, d, J= 6.7 Hz), 4.18 (2H, s), 5.68-6.12 (2H, br), 6.95-6.94-7.05 (2H, m), 7.14-7.24 (3H, m), 8.16 (1H, m), 8.74-8.78 (1H, , m9, 8.80- 8.84 (1H, m).

Compuesto I-209

P. f.: 170-171°C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05 (6H, d, J= 6.7 Hz), 1.30 (3H,t, J= 7.4 Hz), 2.36 (1H, m), 3.04 (2H, d, J= 6.7 Hz), 3.50-3.62 (2H, m), 4.17 82h, s), 5.95 – 6.03 (1H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.14-7.24 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.60-8.64 (1H, m), 8.79-8.82 (1Hm).

Compuesto I-210

P. f.: 171 - 173°C Solvente de recristalización: etanol - isopropiléter

NMR (DMSO) δ: 0.97 (6H,d, J= 6.4 Hz), 1.17 (6H,d, J= 6.4 Hz), 2.23 (1H, sept, J=6.7 Hz), 3.07(2H, d, J= 6.7 Hz), 4.04 –4.16 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.12 –7.18 (2H, m), 7.32- 7.36 (2H, m), 7.96(1H, s), 8.38 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.52 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.89 (1H, d, J= 1.5 Hz).

Compuesto I-211

P. f.: 140-142°C Solvente de recristalización: etanol- isopropiléter

NMR (DMSO) δ: 0.97 (6H,d, J= 6.7 Hz), 2.24 (1h, sept, J= 6.7 Hz), 3.07 (2H, d, J= 6.7 Hz), 3.29 (3H, s), 3.30-3.49 (4H, m), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.62 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.65 (1H, brs9, 8.89 (1H, d, J= 2.1 Hz9.

Compuesto I-212

P. f.: 260-262°C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30-2.00 (10H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 4.18 (2H, s), 5.70-6.00 (1H,brs), 6.96-7.04 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.72 – 8.76 (2H, m),8.80-8.82 (1H, m).

Compuesto I-213

P. f.: 163-164 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-2.00 (10H, m), 3.08- (3H, d, J= 2.3 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 4.16 (2H, s), 6.00-6.11 (1H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.62 – 8.68 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m).

Compuesto I-214

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.06-2.00 (10H, m), 2.80 8 (3H,s), 3.19 (3H, s), 3.28-3.44 (1H, m), 4.16 (2H, s), 6.96-7.08 (2H, m),7.10-7.20 8 (2H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.80- 8.92 (1H,m9, 13.6-14.2 (1H, brs).

Compuesto I-215

P. f.: 163-164 °C Solvente de recristalización: isopropiléter - isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-2.00 (10H, m), 3.08 (3H, d, J= 2.3 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 4.16 (2H, s), 6.00-6.11 (1H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.62 – 8.68 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m).

Compuesto I-216

P. f.: 165 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.04-2.14 (2H, m), 3.25 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.52 (2H, t, J= 5.7 Hz), .4.17 (2H, s), 5.94 (2H, brs), 6.96 –7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.81 (2H, s).

Compuesto I-217

P. f.: 148 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo- diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.14 (2H, m), 3.07 (3H, d, J= 5.1 Hz), 3.23 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 3.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.16 (1h, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.71 8 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 1.2 Hz), 12.63 (1H, brs).

Compuesto I-218

P. f.: 123-126 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo- diisopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.13 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.21 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.35 (3H, s), 3.50 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.16 (2H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.85 (1H,d, J= 1.2 Hz), 13.44 (1H, brs).

Compuesto I-219

P. f.: 259-261 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{24}H_{17}FN_2O_3$

Calc. (%): C, 71.99; H, 4.28; F, 4.74; N, 7.00.

Encont. (%): C, 71.87; H, 4.15; F, 4.63; N, 6.90.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.20 (2H, s), 5.76 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H,m), 7.54 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.82 (1H, m), 8.85 (1H, m).

Compuesto I-220

P. f.: 88-89 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{25}H_{19}FN_2O_3(H_2O)_{0.6}$

Calc. (%): C, 70.61; H, 4.79; F, 4.47; N, 6.69.

Encont. (%): C, 70.52; H, 4.58; F, 4.33; N, 6.43.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H,d, J= 4.5 Hz), 4.18 (2H, s), 6.00 (1H, brq), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.86 (1H, s) ,8.75 (1H, m), 8.81 (1H, m).

Compuesto I-221

P. f.: 70-72 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{26}H_{21}FN_2O_3(H_2O)_{0.5}$

Calc. (%): C, 71.38; H, 5.07; F, 4.34; N, 6.40.

Encont. (%): C, 71.25; H, 5.08; F, 4.32; N, 6.46.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, t, J= 7.4 Hz), 3.50 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.95 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.86 (1H,s), 8.72 (1H, m), 8.80 (1H, m).

Compuesto I-222

P. f.: 77-78°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{27}H_{23}FN_2O_3(H_2O)_{1.0}$

Calc. (%): C, 70.42; H, 5.47; F, 4.13; N, 6.08.

Encont. (%): C, 70.47; H, 5.32; F, 4.01; N, 5.93.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (6H, d, J= 6.3 Hz), 1.19 (2H, s), 4.29 (1H, m), 5.79 (1H, brd), 7.01 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.67 (1H, m), 8.80 (1H, m).

Compuesto I-223

P. f.: 150-153 °C Solvente de recristalización: metanol-isopropiléter

Análisis elemental para $C_{29}H_{25}FN_2O_3$

Calc. (%): C, 74.34; H, 5.38; F, 4.05; N, 5.98.

Encont. (%): C, 74.07; H, 5.25; F, 4.01; N,5.87.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (1H, m), 1.29 (1h, m9, 1.58 (4H, m), 3.08 (2H, m), 3.50 (1H,m), 3.92 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.53 (2h, m), 7.60 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.87 (1H m), 8.90 (1H, m).

Compuesto I-224

P. f.: 178- 180 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{27}H_{23}FN_2O_4$

Calc. (%): C, 70.73; H, 5.06; F, 4.14; N, 6.11.

Encont. (%): C, 70.46; H, 4.89; F, 4.04; N, 6.03.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H,s) , 3.55 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.19 (2H, s), 6.33 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, m) 7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.73 (1H, m), 8.81 (1H, m).

Compuesto I-225

P. f.: 164-165 °C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{31}H_{23}FN_2O_3$

Calc. (%): C, 75.90; H, 4.73; F, 3.87; N, 5.71.

Encont. (%): C, 75.54; H, 4.56; F, 3.82; N,5.63.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.19 (2H, s), 4,.65 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.26 (1H, brt), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, m), 3.33 (5H, m) , 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.76 (1 H, m), 8.81 (1H, m).

Compuesto I-226

P. f.: 103-104°C Solvente de recristalización: metanol

Análisis elemental para $C_{30}H_{21}FN_2O_3$

Calc. (%): C, 75.62; H, 4.44; F, 3.99; N, 5.88.

Encont. (%): C, 75.23; H, 4.24; F, 4.02; N, 5.78.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.16 (2H, s), 6.99 (2H,m), 7.18 (3H, m), 7.40 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.63 (3H, m), 7.79 (2H, m), 7. 86 (1H, brs), 8.00 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.79 (1H, m).

Compuesto I-227

P. f.: 79-81 °C Solvente de recristalización: isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.81 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.02 (2H, m) 7.16 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.86 (1H, m), 12.73 (1H, brs).

Compuesto I-228

P. f.: 174-175 °C Solvente de recristalización: metanol - cloroformo

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.55 (2H, m9 7.76 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, m), 9.30 (1H, m).

Compuesto I-229

P. f.: 243-245 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.43 (1H,brs), 7.83 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 8.01(1H, brs), 8.84 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.89 (1H, d, J=2.1 Hz).

Compuesto I-230

P. f.: 156-158 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo - isopropiléter

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 2.79 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.24 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.75 (1H,s), 7.84-7.89 (2H, m) 8.48 (1H, d, J= 4.5 HZ), 8.76 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.89 ((1H, d, J= 1.8 Hz), 11.11 (1H, brs)

Análisis elemental para $C_{25}H_{18}F_2N_2O_3$

Calc. (%): C, 69.44; H, 4.20; F, 8.79; N, 6.48.

Encont. (%): C, 69.14; H, 4.09; F,8.53; N,6.43.

Compuesto I-231

P. f.: 152-153 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo - isopropiléter

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 1.12 (3H, t, J=2.1 Hz), 3.29 (2H, m), 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 8.52 (1H, t, J= 5.7 Hz), 8.73 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J= 2.1 Hz), 10.80 (1H, brs).

Análisis elemental para $C_{26}H_{20}F_2N_2O_3$

Calc. (%): C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

Encont. (%): C, 69.65; H, 4.48; F,8.25; N,6.15.

Compuesto I-232

P. f.: 167-169 °C Solvente de recristalización: etanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, d, J=26.7 Hz), 4.19 (2H, s), 4.27-4.34 (1H, m), 5.87 (1H, d, J= 7.3Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.22 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.83-7.88 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s).

Compuesto I-233

P. f.: 114-116 °C Solvente de recristalización: metanol – isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (1H, m), 1.31 (1h, m), 1.59 (4H, m), 3.09 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.18 (2H, s), 7.00 –7.06 82h, m) , 7.17- 7.23 ((4H, m) 7.58 (1H, s), 7.79-7.84 (2H, m), 7.89 (1h, d, J= 1.8 Hz9, 8.88 (1H, d, J= 1.8 Hz), 12.07 (1H, brs).

Compuesto I-234

P. f.: 152 -154°C NMR ($CDCl_3$) δ: 3.36 (3H, s), 3.54-3.60 (2H, m) 3.62-3.70 (2H, m) 4.19 (2H, s), 6.38-6.44 (1H, m), 6.98 – 7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.74- 8.80 (2H, m9)

Compuesto I-235

P. f.: 114-116 °C Solvente de recristalización: isopropanol

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.19 (2H, s), 4.66 (2H, d, J= 3.1 Hz), 6.28-6.36 (1H, m), 7.14 – 7.23 (4H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.78- 8.82 (2H, m)

Compuesto I-236

P. f.: 95-98 °C Solvente de recristalización: isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.16 (2H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.12 – 7.24 (5H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60-7.72 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.54 – 8.90 (2H, m).

Compuesto I-237

P. f.: 115-116 °C Solvente de recristalización: acetato de etilo- isopropiléter

NMR (d_6-DMSO) δ: 2.79 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.14-77.20 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.85-7.89 (2H, m), 8.01 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J= 2.1 Hz), 10.84 (1H, brs)

Análisis elemental para $C_{26}H_{20}F_2N_2O_3$

Calc. (%): C, 69.95; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27.

Encont. (%): C, 69.71 H, 4.65; F,7.97; N,5.99.

Compuesto I-238

P. f.: 181-183 °C Solvente de recristalización: metanol

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s),7.15-7.21 (2H, m), 7.31-7.40 (4H, m), 7.84- 7.89 (2H, m),8.30 (1H, s), 8.92 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.23 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-239

P. f.: 209-210 °C Solvente de recristalización: metanol-acetona

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 4.25 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.24 (1h, dd, J= 4.0 , 4.9 Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42(1H, brs), 7.66 (1h, d, J= 4.0 Hz), 7.84 1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J= 4.6 Hz), 8.86 (1h, d, J= 1.5 HZ), 8.90 (1H, d, J= 2.1 Hz).

Compuesto I-240

P. f.: 200-201 °C Solvente de recristalización: metanol- acetona

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.06 (3H, d, J= 4.9 Hz), 4.15 (2H, s), 6.37 (1H, brd, J= 4.3 Hz), 6.97 – 7.03 (2H, m), 7.16- 7.20 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J= 0.9 , 3.6 Hz) 7.77 (1H, dd, J= 0.9, 4.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.72-8.73 (2H, m).

Compuesto I-241

P. f.: 174-175 °C Solvente de recristalización: metanol - isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 4.17 (2H, s), 6.18 (1H, brd), 6.97-7.03 (2H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J= 1.1 , 3.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 0.6, 4.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.72 – 8.75 (2H, m).

Compuesto I-242

P. f.: 202-204°C Solvente de recristalización: metanol- acetona

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.17 (2H, s), 4.68 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.45 (1H, brt), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 82H,m), 7.31-7.37 (5H, m), 7.73 (1H, dd, J= 0.9, 3.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 1.2, 4.9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.76-8.77 (2H, m).

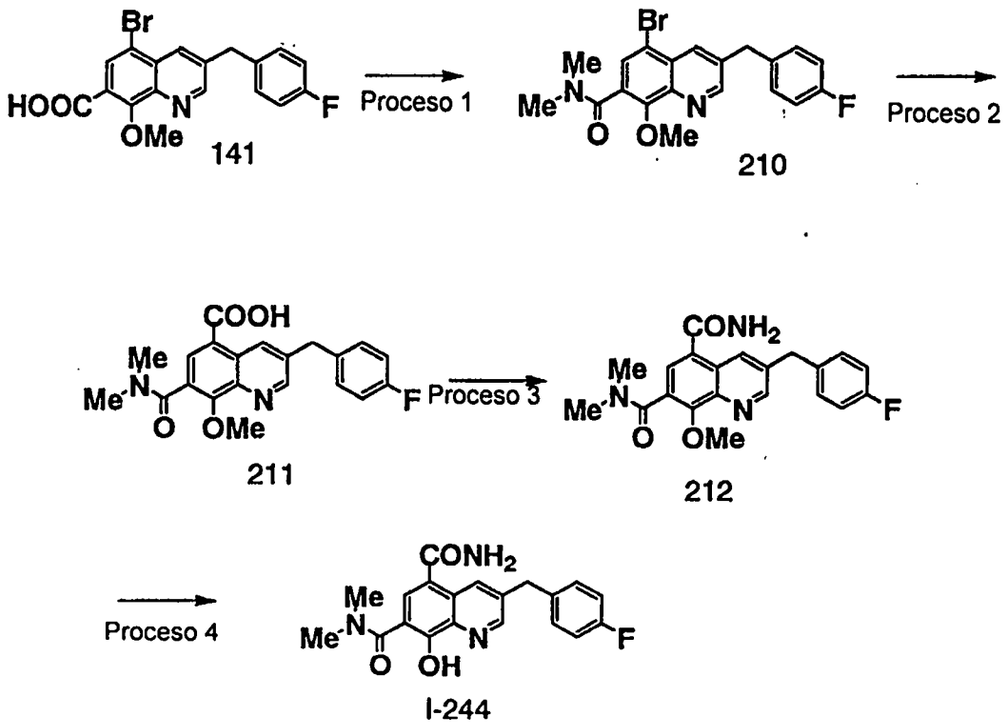
Compuesto I-243

P. f.: 158-160 °C Solvente de recristalización:metanol - isopropiléter

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.15-7.22 (3H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.94-7.95 (1H, m), 8.83 (1H, d, J= 1.8 Hz).

Ejemplo 65

Compuesto I-244



Proceso 1

Se adicionó a una suspensión del compuesto 141 (1.52 g, 3.90 mmol) obtenido mediante el proceso 1 del Ejemplo 63 y 1-hidroxibenzotriazol (52.6 mg, 0.39 mmol) en DMF a dimetilamina 2.0 M en THF (2.92 ml, 5.84 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (896.0 mg, 3.90 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 60 horas. Se adicionó agua (20 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto 210 (1.47 g, 3.52 mmol, 90.3 %) como cristales incoloros.

Proceso 2

El compuesto 210 (1.47 g, 3.52 mmol) se obtuvo mediante el proceso 1, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 7 del Ejemplo 62 para dar de manera cuantitativa el compuesto 211 (1.38 g) como cristales incoloros.

Proceso 3

El compuesto 211 (191.0 mg, 0.5 mmol) se obtuvo mediante el proceso 2, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 8 del Ejemplo 62 para dar el compuesto 212 (165.0 mg, 0.43 mmol, 86.0 %).

Proceso 4

El compuesto 212 (165.0 mg, 0.43 mmol) se obtuvo mediante el proceso 3, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 45 para dar el compuesto del título I-244 (82.5 mg, 0.25 mmol, 52.5 %) como cristales verde brillante.

P. f.: 177-178 °C solvente de recristalización: éter.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.11 (6H, s), 4.17 (2H, s), 5.72 (1H, brs), 6.95-7.05 (2H, m), 7.14-7.24 (2H, m), 7.86 (1H, s) , 8.64-8.66 (1H, m), 8.90-894 (1H, m), 14.6 (1H, brs).

Los compuestos I-245 a I-248 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 62 y el Ejemplo 65.



I-245 ~ I-248

I-245 : R1=NH_2	R2=NMe(OMe)
I-246 : R1=OMe	R2=NMe(OMe)
I-247 : R1=$NHCH_2CH_2OMe$	R2=NMe_2
I-248 : R1=NMe_2	R2=NMe_2

Compuesto I-245

P. f.: 199-202°C solvente de recristalización: acetato de etilo- isopropiléter.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.41 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.56-6.40 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.67- 8.72 (1H, m), 8.88-893 (1H, m).

Compuesto I-246

P. f.: 99-102°C solvente de recristalización: isopropiléter.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.43 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.70-8.78 (1H, m), 9.30-9.35 (1H, m).

Compuesto I-247

P. f.: 90-91°C solvente de recristalización: metanol- isopropiléter.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3.10 (6H, s), 3.39 (3H, s), 3.58 (2H, t, J=4.8 Hz),3.68 (2H, q, J= 5.4 Hz), 4.16 (2H, s), 6.56 (1H, brs), 7.00 (2H, como-t, J= 8.4 Hz), 7.18 (2H,

dd, J= 8.4 , 5.4 Hz) 7.77 (1H, s), 8.64 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.83 (1H, d, J= 2.1 Hz).

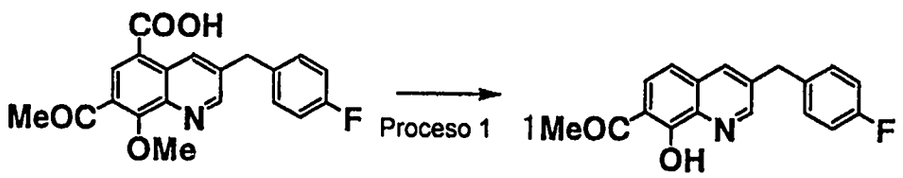
Compuesto I-248

P. f.: 160-161°C solvente de recristalización: éter.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2.90 (3H, s), 3.10 (6H, s), 3.20 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.01 (2H, como t, J= 8.7 Hz), 7.16 (2H, dd; J= 8.7, 5.4 Hz), 7.49 (1H, s), 8.03 (1H, d, J= 1.8 Hz) 8.67 (1H, d, J= 1.8 Hz).

Ejemplo 66

Compuesto I-249



208 I-249

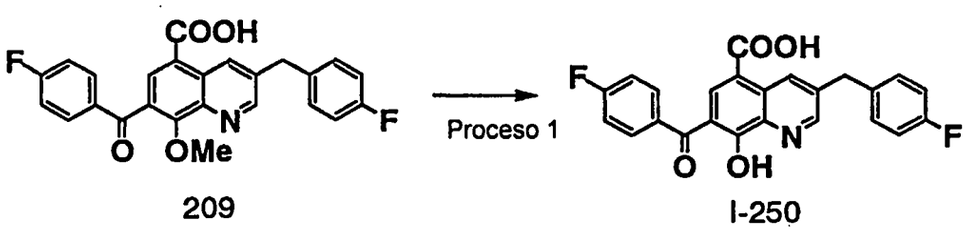
Proceso ¡

El compuesto 208 (87.0 mg, 0.25 mmol) obtenido mediante el proceso 3 del Ejemplo 64, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 45 par dar el compuesto del título I-249 (43.2 mg, 0.15 mmol, 59.4 %) como cristales grises.

P. f.: 134-136 °C solvente de recristalización: etanol - dietileter.

NMR (DMSO) δ: 2.73 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m) 7.38 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.87 (1H, d, J= 1.8 Hz).

Ejemplo 67



209 I-250

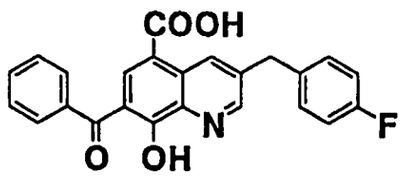
Proceso 1

El compuesto 209 (77.0 mg, 0.178 mmol) preparado de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 64, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 6 del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título I-250 (34.0 mg, 0.08 mmol, 46.0 %) como cristales amarillos.

NMR (d-$_6$DMSO) δ: 4.28 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m) 8.29 (1H, s), 8.90 (1H, d, J= 2.1Hz), 9.32 (1H, d, J= 2.1 Hz).

El compuesto I-251 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 67.

Compuesto I-251

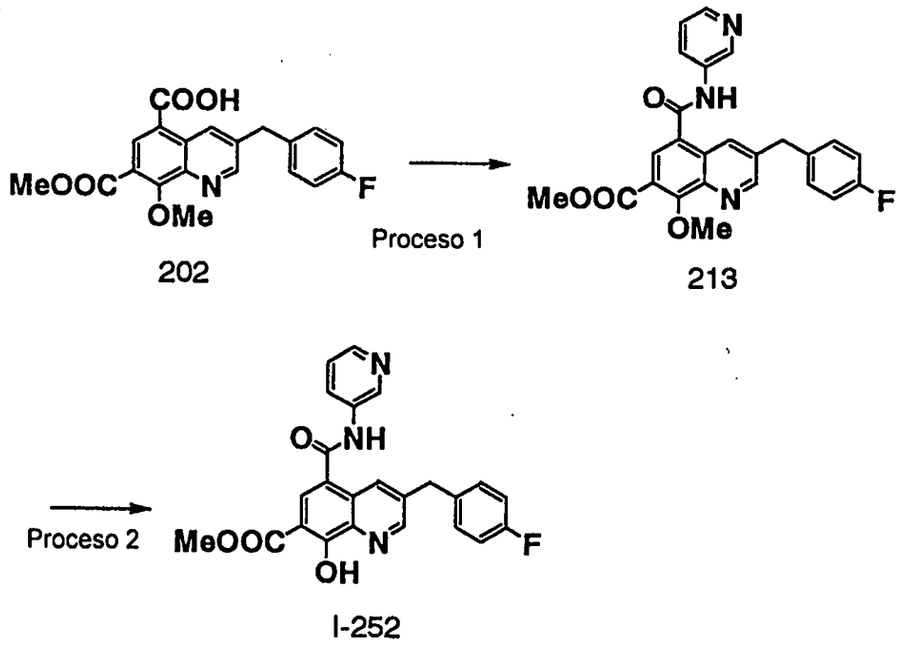


I-251

P. f.: 220-223 °C solvente de recristalización: metanol - cloroformo.

NMR (DMSO-d_6) δ: 4.28 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.53 (2H, m) 7.67 (1H, m), 7.79 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.31 (1H, m).

Ejemplo 68



202 213 I-252

Proceso 1

Se adicionó a una solución del compuesto 202 (200 mg, 0.542 mmol) sintetizado mediante el proceso 7 del Ejemplo 62 en cloruro de metileno (2 ml), cloruro de oxaxilo (0.9 ml, 1.1 mmol) y cat. En DMF a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por i hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se disolvió en acetonitrilo (2 ml). De manera subsiguiente, se adicionó a una solución de 3-aminopiridina (46 mg, 0.49 mmol en acetonitrilo (1 ml) bis(trimetilsilil)acetamida de litio (0.24 ml, 0.97 mmol) as temperatura ambiente, y la mezcla se agitó {o a 40-45 °c por minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una solución del ácido clorhídico anterior en acetonitrilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la reacción de mezcla bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo un producto crudo por evaporación bajo presión reducida que se cristalizó con éter-acetato de etilo y

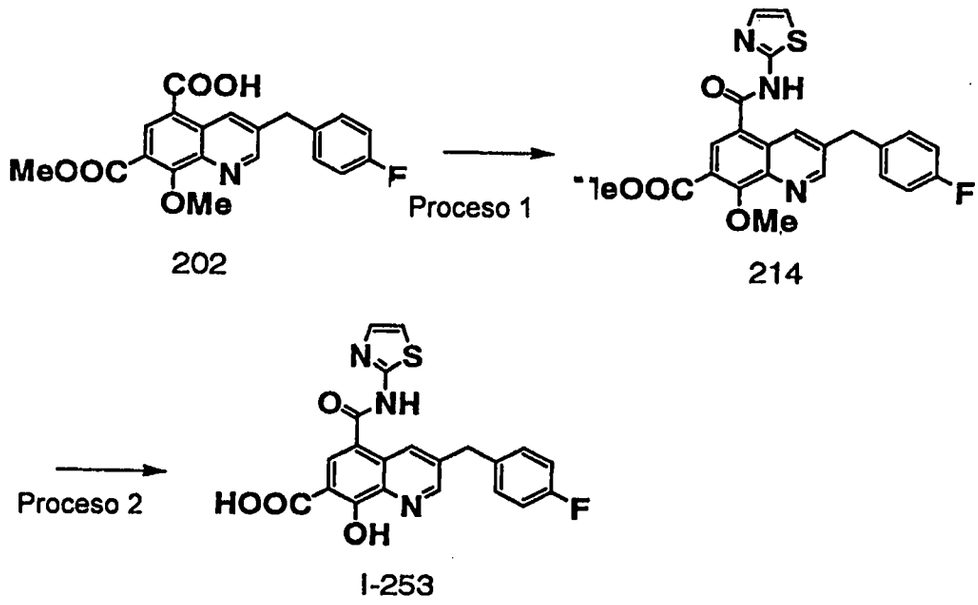
se lavó par dar el compuesto 213 (60 mg, 0.13 mmol, 24 %) como cristales grises.

Proceso 2

El compuesto 213 (60 mg, 0.13 mmol) obtenido mediante el proceso 1, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 3 del Ejemplo 45 para dar el compuesto del título I-252 (40 mg, 0.093 mmol, 72. 0 %) como cristales amarillos.

NMR (d_6-DMSO) δ: 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.1237.21 (3H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 8.63 (1H, s), 8.88 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.92 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.26 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 12.82 (1H, brs).

Ejemplo 69



202 214 I-253

Proceso 1

El compuesto 202 (200 mg, 0.542 mmol, 86.7 %) se sintetizó mediante el proceso 7 del Ejemplo 62, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 8 del Ejemplo 62 para dar el compuesto 214 (212 mg, 0.470) como cristales grises

Pag 217

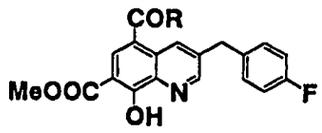
Proceso 2

El compuesto 214 (10 mg, 0.022 mmol) obtenido mediante el proceso 1, se hizo reaccionar de la misma manera que en el proceso 2 del Ejemplo 68 para dar el compuesto del título I-253 (5mg, 0.012 mmol, 55.0%) como cristales verde-amarillo.

NMR (d_6-DMSO) δ: 4.33 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.56 (1H, d, J= 3.3 Hz), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, d, J= 1.8 Hz), 9.30 (1H, d, J= 1.8 Hz), 12.73 (1H, brs)

Ejemplo 70

El compuesto I-274 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 62



I-254 :R= NHPh

I-254

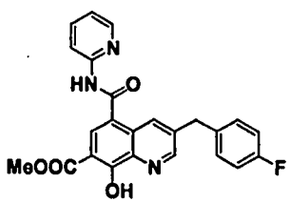
P.f.: 212-213°C Solvente de recristalización: acetona-acetonitrilo

NMR ($CDCl_3$) δ: 4.01 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.96 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.10-7.26 (3H, m), 7.42 (2H, d, J= 7.78 Hz), 7.68 (2H, d, J= 7.8 Hz), 8.06 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 8.64 (1H, brs), 8.78 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

Ejemplo 71

El compuesto I-255 se preparó de la misma manera que en el ejemplo 62.

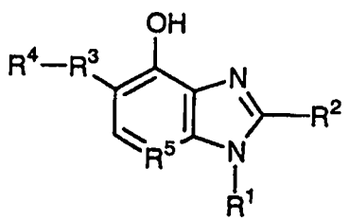
Compuesto I-255



I-255

P. f.: 190-194 °C Solvente de recristalización: acetona-acetonitrilo
NMR ($CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.79-7.86 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.41 (2H, d, J= 8.1 Hz), 8.74 (1H, br.s), 8.79 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.87 (1H, d, J= 2.1 Hz), 12.13 (1H, brs).

Los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos. Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos anteriores.

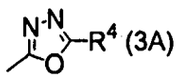
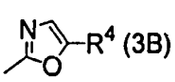
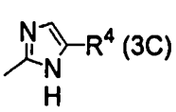
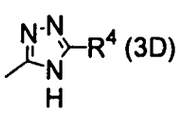
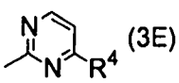


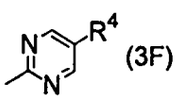
I

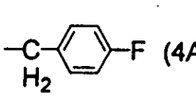
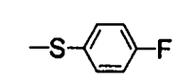
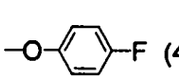
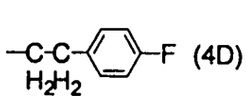
Los sustituyentes de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 del compuesto anterior I incluyen el siguiente grupo de sustitución.

R^1 = H (1A), Me (1B), Et (1C), i-Pr (1D), i-Bu (1E)

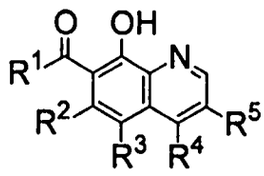
R^2 = H (2A), Me (2B), Et (2C), n-Pr (2D), OMe (2E)

R^3 =  (3A)  (3B)  (3C)  (3D)  (3E)

 (3F)

R^4 =  (4A)  (4B)  (4C)  (4D)

R^5= N (5A), CH (5B), CMe (5C), CF (5D)



II

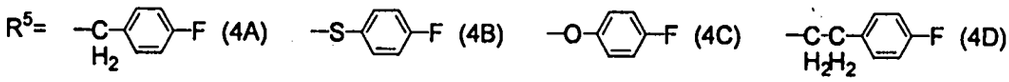
Los sustituyentes de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 del compuesto anterior II incluyen el siguiente grupo de sustitución.

R^1 = OH (1A), OMe (1B), OEt (1C), Oi-Pr (1D), Et (1E)

R^2= $-CONH_2$ (2A), $-CH_2-CONH_2$(2B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(2C), - CONHMe(2D), $-CH_2CH_2OMe$ (2E)

R^3= $-CONH_2$ (3A), $-CH_2-CONH_2$(3B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(3C), - CONHMe(3D), $-CH_2CH_2OMe$ (3E), $-CH_2CH_2OH$(3F)

R^4= $-CONH_2$ (4A), $-CH_2-CONH_2$(4B), $-CH_2-CH_2-CONH_2$(4C), - CONHMe(4D)

R^5= 

Las combinaciones preferibles (R^1,R^2,R^3,R^4,R^5) de los sustituyentes del compuesto anterior I y II incluyen los siguientes.

(1A,2A,3A,4A,5A),(1A,2A,3A,4A,5B),(1A,2A,3A,4A,5C),(1A,2A,3A,4A,5D),(1A,2A,3A,4B,5A),(1A,2A,3A,4B,5B),(1A,2A,3A,4B,5C),(1A,2A,3A,4B,5D),(1A,2A,3A,4C,5A),(1A,2A,3A,4C,5B),(1A,2A,3A,4C,5C),(1A,2A,3A,4C,5D),(1A,2A,3A,4D,5A),(1A,2A,3A,4D,5B),(1A,2A,3A,4D,5C),(1A,2A,3A,4D,5D),(1A,2A,3B,4A,5A),(1A,2A,3B,4A,5B),(1A,2A,3B,4A,5C),(1A,2A,3B,4A,5D),(1A,2A,3B,4B,5A),(1A,2A,3B,4B,5B),(1A,2A,3B,4B,5C),(1A,2A,3B,4B,5D),(1A,2A,3B,4C,5A),(1A,2A,3B,4C,5B),(1A,2A,3B,4C,5C),(1A,2A,3B,4C,5D),(1A,2A,3B,4D,5A),(1A,2A,3B,4D,5B),(1A,2A,3B,4D,5C),(1A,2A,3B,4D,5D),(1A,2A,3C,4A,5A),(1A,2A,3C,4A,5B),(1A,2A,3C,4A,5C),(1A,2A,3C,4A,5D),(1A,2A,3C,4B,5A),(1A,2A,3C,4B,5B),(1A,2A,3C,4B,5C),(1A,2A,3C,4B,5D),(1A,2A,3C,4C,5A),(1A,2A,3C,4C,5B),(1A,2A,3C,4C,5C),(1A,2A,3C,4C,5D),(1A,2A,3C,4D,5A),(1A,2A,3C,4D,5B),(1A,2A,3C,4D,5C),(1A,2A,3C,4D,5D),(1A,2A,3D,4A,5A),(1A,2A,3D,4A,5B),(1A,2A,3D,4A,5C),(1A,2A,3D,4A,5D),(1A,2A,3D,4B,5A),(1A,2A,3D,4B,5B),(1A,2A,3D,4B,5C),(1A,2A,3D,4B,5D),(1A,2A,3D,4C,5A),(1A,2A,3D,4C,5B),(1A,2A,3D,4C,5C),(1A,2A,3D,4C,5D),(1A,2A,3D,4D,5A),(1A,2A,3D,4D,5B),(1A,2A,3D,4D,5C),(1A,2A,3D,4D,5D),(1A,2A,3E,4A,5A),(1A,2A,3E,4A,5B),(1A,2A,3E,4A,5C),(1A,2A,3E,4A,5D),(1A,2A,3E,4B,5A),(1A,2A,3E,4B,5B),(1A,2A,3E,4B,5C),(1A,2A,3E,4B,5D),(1A,2A,

3E,4C,5A),(1A,2A,3E,4C,5B),(1A,2A,3E,4C,5C),(1A,2A,3E,4C,5D),(1A,2A,3E,4D,5A),(1A,2A,3E,4D,5B),(1A,2A,3E,4D,5C),(1A,2A,3E,4D,5D),(1A,2A,3F,4A,5A),(1A,2A,3F,4A,5B),(1A,2A,3F,4A,5C),(1A,2A,3F,4A,5D),(1A,2A,3F,4B,5A),(1A,2A,3F,4B,5B),(1A,2A,3F,4B,5C),(1A,2A,3F,4B,5D),(1A,2A,3F,4C,5A),(1A,2A,3F,4C,5B),(1A,2A,3F,4C,5C),(1A,2A,3F,4C,5D),(1A,2A,3F,4D,5A),(1A,2A,3F,4D,5B),(1A,2A,3F,4D,5C),(1A,2A,3F,4D,5D),(1A,2B,3A,4A,5A),(1A,2B,3A,4A,5C),(1A,2B,3A,4A,5D),(1A,2B,3A,4B,5A),(1A,2B,3A,4B,5B),(1A,2B,3A,4B,5C),(1A,2B,3A,4B,5D),(1A,2B,3A,4C,5A),(1A,2B,3A,4C,5B),(1A,2B,3A,4C,5C),(1A,2B,3A,4C,5D),(1A,2B,3A,4D,5A),(1A,2B,3A,4D,5B),(1A,2B,3A,4D,5C),(1A,2B,3A,4D,5D),(1A,2B,3B,4A,5A),(1A,2B,3B,4A,5C),(1A,2B,3B,4A,5D),(1A,2B,3B,4B,5A),(1A,2B,3B,4B,5B),(1A,2B,3B,4B,5C),(1A,2B,3B,4B,5D),(1A,2B,3B,4C,5A),(1A,2B,3B,4C,5B),(1A,2B,3B,4C,5C),(1A,2B,3B,4C,5D),(1A,2B,3B,4D,5A),(1A,2B,3B,4D,5B),(1A,2B,3B,4D,5C),(1A,2B,3B,4D,5D),(1A,2B,3C,4A,5A),(1A,2B,3C,4A,5B),(1A,2B,3C,4A,5C),(1A,2B,3C,4A,5D),(1A,2B,3C,4B,5A),(1A,2B,3C,4B,5B),(1A,2B,3C,4B,5C),(1A,2B,3C,4B,5D),(1A,2B,3C,4C,5A),(1A,2B,3C,4C,5B),(1A,2B,3C,4C,5C),(1A,2B,3C,4C,5D),(1A,2B,3C,4D,5A),(1A,2B,3C,4D,5B),(1A,2B,3C,4D,5C),(1A,2B,3C,4D,5D),(1A,2B,3D,4A,5A),(1A,2B,3D,4A,5B),(1A,2B,3D,4A,5C),(1A,2B,3D,4A,5D),(1A,2B,3D,4B,5A),(1A,2B,3D,4B,5B),(1A,2B,3D,4B,5C),(1A,2B,3D,4B,5D),(1A,2B,3D,4C,5A),(1A,2B,3D,4C,5B),(1A,2B,3D,4C,5C),(1A,2B,3D,4C,5D),(1A,2B,3D,4D,5A),(1A,2B,3D,4D,5B),(1A,2B,3D,4D,5C),(1A,2B,3D,4D,5D),(1A,2B,3E,4A,5A),(1A,2B,3E,4A,5B),(1A,2B,3E,4A,5C),(1A,2B,3E,4A,5D),(1A,2B,3E,4B,5A),(1A,2B,3E,4B,5B),(1A,2B,3E,4B,5C),(1A,2B,3E,4B,5D),(1A,2B,3E,4C,5A),(1A,2B,3E,4C,5B),(1A,2B,3E,4C,5C),(1A,2B,3E,4C,5D),(1A,2B,3E,4D,5A),(1A,2B,3E,4D,5B),(1A,2B,3E,4D,5C),(1A,2B,3E,4D,5D),(1A,2B,3F,4A,5A),(1A,2B,3F,4A,5B),(1A,2B,3F,4A,5C),(1A,2B,3F,4A,5D),(1A,2B,3F,4B,5A),(1A,2B,3F,4B,5B),(1A,2B,3F,4B,5C),(1A,2B,3F,4B,5D),(1A,2B,3F,4C,5A),(1A,2B,3F,4C,5B),(1A,2B,3F,4C,5C),(1A,2B,3F,4C,5D),(1A,2B,3F,4D,5A),(1A,2B,3F,4D,5B),(1A,2B,3F,4D,5C),(1A,2B,3F,4D,5D),(1A,2C,3A,4A,5A),(1A,2C,3A,4A,5B),(1A,2C,3A,4A,5C),(1A,2C,3A,4A,5D),(1A,2C,3A,4B,5A),(1A,2C,3A,4B,5B),(1A,2C,3A,4B,5C),(1A,2C,3A,4B,5D),(1A,2C,3A,4C,5A),(1A,2C,3A,4C,5B),(1A,2C,3A,4C,5C),(1A,2C,3A,4C,5D),(1A,2C,3A,4D,5A),(1A,2C,3A,4D,5B),(1A,2C,3A,4D,5C),(1A,2C,3A,4D,5D),(1A,2C,3B,4A,5A),(1A,2C,3B,4A,5B),(1A,2C,3B,4A,5C),(1A,2C,3B,4A,5D),(1A,2C,3B,4B,5A),(1A,2C,3B,4B,5B),(1A,2C,3B,4B,5C),(1A,2C,3B,4B,5D),(1A,2C,3B,4C,5A),(1A,2C,3B,4C,5B),(1A,2C,3B,4C,5C),(1A,2C,3B,4C,5D),(1A,2C,3B,4D,5A),(1A,2C,3B,4D,5B),(1A,2C,3B,4D,5C),(1A,2C,3B,4D,

5D),(1A,2C,3C,4A,5A),(1A,2C,3C,4A,5B),(1A,2C,3C,4A,5C),(1A,2C,3C,4A,5D),(1A,2C,3C,4B,5A),(1A,2C,3C,4B,5B),(1A,2C,3C,4B,5C),(1A,2C,3C,4B,5D),(1A,2C,3C,4C,5A),(1A,2C,3C,4C,5B),(1A,2C,3C,4C,5C),(1A,2C,3C,4C,5D),(1A,2C,3C,4D,5A),(1A,2C,3C,4D,5B),(1A,2C,3C,4D,5C),(1A,2C,3C,4D,5D),(1A,2C,3D,4A,5A),(1A,2C,3D,4A,5B),(1A,2C,3D,4A,5C),(1A,2C,3D,4A,5D),(1A,2C,3D,4B,5A),(1A,2C,3D,4B,5B),(1A,2C,3D,4B,5C),(1A,2C,3D,4B,5D),(1A,2C,3D,4C,5A),(1A,2C,3D,4C,5B),(1A,2C,3D,4C,5C),(1A,2C,3D,4C,5D),(1A,2C,3D,4D,5A),(1A,2C,3D,4D,5B),(1A,2C,3D,4D,5C),(1A,2C,3D,4D,5D),(1A,2C,3E,4A,5A),(1A,2C,3E,4A,5B),(1A,2C,3E,4A,5C),(1A,2C,3E,4A,5D),(1A,2C,3E,4B,5A),(1A,2C,3E,4B,5B),(1A,2C,3E,4B,5C),(1A,2C,3E,4B,5D),(1A,2C,3E,4C,5A),(1A,2C,3E,4C,5B),(1A,2C,3E,4C,5C),(1A,2C,3E,4C,5D),(1A,2C,3E,4D,5A),(1A,2C,3E,4D,5B),(1A,2C,3E,4D,5C),(1A,2C,3E,4D,5D),(1A,2C,3F,4A,5A),(1A,2C,3F,4A,5B),(1A,2C,3F,4A,5C),(1A,2C,3F,4A,5D),(1A,2C,3F,4B,5A),(1A,2C,3F,4B,5B),(1A,2C,3F,4B,5C),(1A,2C,3F,4B,5D),(1A,2C,3F,4C,5A),(1A,2C,3F,4C,5B),(1A,2C,3F,4C,5C),(1A,2C,3F,4C,5D),(1A,2C,3F,4D,5A),(1A,2C,3F,4D,5B),(1A,2C,3F,4D,5C),(1A,2C,3F,4D,5D),(1A,2D,3A,4A,5A),(1A,2D,3A,4A,5B),(1A,2D,3A,4A,5C),(1A,2D,3A,4A,5D),(1A,2D,3A,4B,5A),(1A,2D,3A,4B,5B),(1A,2D,3A,4B,5C),(1A,2D,3A,4B,5D),(1A,2D,3A,4C,5A),(1A,2D,3A,4C,5B),(1A,2D,3A,4C,5C),(1A,2D,3A,4C,5D),(1A,2D,3A,4D,5A),(1A,2D,3A,4D,5B),(1A,2D,3A,4D,5C),(1A,2D,3A,4D,5D),(1A,2D,3B,4A,5A),(1A,2D,3B,4A,5B),(1A,2D,3B,4A,5C),(1A,2D,3B,4A,5D),(1A,2D,3B,4B,5A),(1A,2D,3B,4B,5B),(1A,2D,3B,4B,5C),(1A,2D,3B,4B,5D),(1A,2D,3B,4C,5A),(1A,2D,3B,4C,5B),(1A,2D,3B,4C,5C),(1A,2D,3B,4C,5D),(1A,2D,3B,4D,5A),(1A,2D,3B,4D,5B),(1A,2D,3B,4D,5C),(1A,2D,3B,4D,5D),(1A,2D,3C,4A,5A),(1A,2D,3C,4A,5B),(1A,2D,3C,4A,5C),(1A,2D,3C,4A,5D),(1A,2D,3C,4B,5A),(1A,2D,3C,4B,5B),(1A,2D,3C,4B,5C),(1A,2D,3C,4B,5D),(1A,2D,3C,4C,5A),(1A,2D,3C,4C,5B),(1A,2D,3C,4C,5C),(1A,2D,3C,4C,5D),(1A,2D,3C,4D,5A),(1A,2D,3C,4D,5B),(1A,2D,3C,4D,5C),(1A,2D,3C,4D,5D),(1A,2D,3D,4A,5A),(1A,2D,3D,4A,5B),(1A,2D,3D,4A,5C),(1A,2D,3D,4A,5D),(1A,2D,3D,4B,5A),(1A,2D,3D,4B,5B),(1A,2D,3D,4B,5C),(1A,2D,3D,4B,5D),(1A,2D,3D,4C,5A),(1A,2D,3D,4C,5B),(1A,2D,3D,4C,5C),(1A,2D,3D,4C,5D),(1A,2D,3D,4D,5A),(1A,2D,3D,4D,5B),(1A,2D,3D,4D,5C),(1A,2D,3D,4D,5D),(1A,2D,3E,4A,5A),(1A,2D,3E,4A,5B),(1A,2D,3E,4A,5C),(1A,2D,3E,4A,5D),(1A,2D,3E,4B,5A),(1A,2D,3E,4B,5B),(1A,2D,3E,4B,5C),(1A,2D,3E,4B,5D),(1A,2D,3E,4C,5A),(1A,2D,3E,4C,5B),(1A,2D,3E,4C,5C),(1A,2D,3E,4C,5D),(1A,2D,3E,4D,5A),(1A,2D,3E,4D,5B),(1A,2D,3E,4D,5C),(1A,2D,3E,4D,5D),(1A,2D,3F,4A,5A),(1A,2D,3F,4A,5B),(1A,2D,3F,4A,5C),(1A,2D,3F,4A,5D)

,(1A,2D,3F,4B,5A),(1A,2D,3F,4B,5B),(1A,2D,3F,4B,5C),(1A,2D,3F,4B,5D),(1A,2D,3F,4C,5A),(1A,2D,3F,4C,5B),(1A,2D,3F,4C,5C),(1A,2D,3F,4C,5D),(1A,2D,3F,4D,5A),(1A,2D,3F,4D,5B),(1A,2D,3F,4D,5C),(1A,2D,3F,4D,5D),(1A,2E,3A,4A,5A),(1A,2E,3A,4A,5B),(1A,2E,3A,4A,5C),(1A,2E,3A,4A,5D),(1A,2E,3A,4B,5A),(1A,2E,3A,4B,5B),(1A,2E,3A,4B,5C),(1A,2E,3A,4B,5D),(1A,2E,3A,4C,5A),(1A,2E,3A,4C,5B),(1A,2E,3A,4C,5C),(1A,2E,3A,4C,5D),(1A,2E,3A,4D,5A),(1A,2E,3A,4D,5B),(1A,2E,3A,4D,5C),(1A,2E,3A,4D,5D),(1A,2E,3B,4A,5A),(1A,2E,3B,4A,5B),(1A,2E,3B,4A,5C),(1A,2E,3B,4A,5D),(1A,2E,3B,4B,5A),(1A,2E,3B,4B,5B),(1A,2E,3B,4B,5C),(1A,2E,3B,4B,5D),(1A,2E,3B,4C,5A),(1A,2E,3B,4C,5B),(1A,2E,3B,4C,5C),(1A,2E,3B,4C,5D),(1A,2E,3B,4D,5A),(1A,2E,3B,4D,5B),(1A,2E,3B,4D,5C),(1A,2E,3B,4D,5D),(1A,2E,3C,4A,5A),(1A,2E,3C,4A,5B),(1A,2E,3C,4A,5C),(1A,2E,3C,4A,5D),(1A,2E,3C,4B,5A),(1A,2E,3C,4B,5B),(1A,2E,3C,4B,5C),(1A,2E,3C,4B,5D),(1A,2E,3C,4C,5A),(1A,2E,3C,4C,5B),(1A,2E,3C,4C,5C),(1A,2E,3C,4C,5D),(1A,2E,3C,4D,5A),(1A,2E,3C,4D,5B),(1A,2E,3C,4D,5C),(1A,2E,3C,4D,5D),(1A,2E,3D,4A,5A),(1A,2E,3D,4A,5B),(1A,2E,3D,4A,5C),(1A,2E,3D,4A,5D),(1A,2E,3D,4B,5A),(1A,2E,3D,4B,5B),(1A,2E,3D,4B,5C),(1A,2E,3D,4B,5D),(1A,2E,3D,4C,5A),(1A,2E,3D,4C,5B),(1A,2E,3D,4C,5C),(1A,2E,3D,4C,5D),(1A,2E,3D,4D,5A),(1A,2E,3D,4D,5B),(1A,2E,3D,4D,5C),(1A,2E,3D,4D,5D),(1A,2E,3E,4A,5A),(1A,2E,3E,4A,5B),(1A,2E,3E,4A,5C),(1A,2E,3E,4A,5D),(1A,2E,3E,4B,5A),(1A,2E,3E,4B,5B),(1A,2E,3E,4B,5C),(1A,2E,3E,4B,5D),(1A,2E,3E,4C,5A),(1A,2E,3E,4C,5B),(1A,2E,3E,4C,5C),(1A,2E,3E,4C,5D),(1A,2E,3E,4D,5A),(1A,2E,3E,4D,5B),(1A,2E,3E,4D,5C),(1A,2E,3E,4D,5D),(1A,2E,3F,4A,5A),(1A,2E,3F,4A,5B),(1A,2E,3F,4A,5C),(1A,2E,3F,4A,5D),(1A,2E,3F,4B,5A),(1A,2E,3F,4B,5B),(1A,2E,3F,4B,5C),(1A,2E,3F,4B,5D),(1A,2E,3F,4C,5A),(1A,2E,3F,4C,5B),(1A,2E,3F,4C,5C),(1A,2E,3F,4C,5D),(1A,2E,3F,4D,5A),(1A,2E,3F,4D,5B),(1A,2E,3F,4D,5C),(1A,2E,3F,4D,5D),(1B,2A,3A,4A,5A),(1B,2A,3A,4A,5B),(1B,2A,3A,4A,5C),(1B,2A,3A,4A,5D),(1B,2A,3A,4B,5A),(1B,2A,3A,4B,5B),(1B,2A,3A,4B,5C),(1B,2A,3A,4B,5D),(1B,2A,3A,4C,5A),(1B,2A,3A,4C,5B),(1B,2A,3A,4C,5C),(1B,2A,3A,4C,5D),(1B,2A,3A,4D,5A),(1B,2A,3A,4D,5B),(1B,2A,3A,4D,5C),(1B,2A,3A,4D,5D),(1B,2A,3B,4A,5A),(1B,2A,3B,4A,5B),(1B,2A,3B,4A,5C),(1B,2A,3B,4A,5D),(1B,2A,3B,4B,5A),(1B,2A,3B,4B,5B),(1B,2A,3B,4B,5C),(1B,2A,3B,4B,5D),(1B,2A,3B,4C,5A),(1B,2A,3B,4C,5B),(1B,2A,3B,4C,5C),(1B,2A,3B,4C,5D),(1B,2A,3B,4D,5A),(1B,2A,3B,4D,5B),(1B,2A,3B,4D,5C),(1B,2A,3B,4D,5D),(1B,2A,3C,4A,5A),(1B,2A,3C,4A,5B),(1B,2A,3C,4A,5C),(1B,2A,3C,4A,5D),(1B,2A,3C,4B,5A),(1B,2A,3C,4B,5B),(1B,2A,3C,4B,5C),(1B,2A,3C,4B,5D),(1B,2A,3C,4C,5A),(1B,2A

,3C,4C,5B),(1B,2A,3C,4C,5C),(1B,2A,3C,4C,5D),(1B,2A,3C,4D,5A),(1B,2A,3C,4D,5B),(1B,2A,3C,4D,5C),(1B,2A,3C,4D,5D),(1B,2A,3D,4A,5A),(1B,2A,3D,4A,5B),(1B,2A,3D,4A,5C),(1B,2A,3D,4A,5D),(1B,2A,3D,4B,5A),(1B,2A,3D,4B,5B),(1B,2A,3D,4B,5C),(1B,2A,3D,4B,5D),(1B,2A,3D,4C,5A),(1B,2A,3D,4C,5B),(1B,2A,3D,4C,5C),(1B,2A,3D,4C,5D),(1B,2A,3D,4D,5A),(1B,2A,3D,4D,5B),(1B,2A,3D,4D,5C),(1B,2A,3D,4D,5D),(1B,2A,3E,4A,5A),(1B,2A,3E,4A,5B),(1B,2A,3E,4A,5C),(1B,2A,3E,4A,5D),(1B,2A,3E,4B,5A),(1B,2A,3E,4B,5B),(1B,2A,3E,4B,5C),(1B,2A,3E,4B,5D),(1B,2A,3E,4C,5A),(1B,2A,3E,4C,5B),(1B,2A,3E,4C,5C),(1B,2A,3E,4C,5D),(1B,2A,3E,4D,5A),(1B,2A,3E,4D,5B),(1B,2A,3E,4D,5C),(1B,2A,3E,4D,5D),(1B,2A,3F,4A,5A),(1B,2A,3F,4A,5B),(1B,2A,3F,4A,5C),(1B,2A,3F,4A,5D),(1B,2A,3F,4B,5A),(1B,2A,3F,4B,5B),(1B,2A,3F,4B,5C),(1B,2A,3F,4B,5D),(1B,2A,3F,4C,5A),(1B,2A,3F,4C,5B),(1B,2A,3F,4C,5C),(1B,2A,3F,4C,5D),(1B,2A,3F,4D,5A),(1B,2A,3F,4D,5B),(1B,2A,3F,4D,5C),(1B,2A,3F,4D,5D),(1B,2B,3A,4A,5B),(1B,2B,3A,4A,5C),(1B,2B,3A,4A,5D),(1B,2B,3A,4B,5A),(1B,2B,3A,4B,5B),(1B,2B,3A,4B,5C),(1B,2B,3A,4B,5D),(1B,2B,3A,4C,5A),(1B,2B,3A,4C,5B),(1B,2B,3A,4C,5C),(1B,2B,3A,4C,5D),(1B,2B,3A,4D,5A),(1B,2B,3A,4D,5B),(1B,2B,3A,4D,5C),(1B,2B,3A,4D,5D),(1B,2B,3B,4A,5A),(1B,2B,3B,4A,5B),(1B,2B,3B,4A,5C),(1B,2B,3B,4A,5D),(1B,2B,3B,4B,5A),(1B,2B,3B,4B,5B),(1B,2B,3B,4B,5C),(1B,2B,3B,4B,5D),(1B,2B,3B,4C,5A),(1B,2B,3B,4C,5B),(1B,2B,3B,4C,5C),(1B,2B,3B,4C,5D),(1B,2B,3B,4D,5A),(1B,2B,3B,4D,5B),(1B,2B,3B,4D,5C),(1B,2B,3B,4D,5D),(1B,2B,3C,4A,5A),(1B,2B,3C,4A,5B),(1B,2B,3C,4A,5C),(1B,2B,3C,4A,5D),(1B,2B,3C,4B,5A),(1B,2B,3C,4B,5B),(1B,2B,3C,4B,5C),(1B,2B,3C,4B,5D),(1B,2B,3C,4C,5A),(1B,2B,3C,4C,5B),(1B,2B,3C,4C,5C),(1B,2B,3C,4C,5D),(1B,2B,3C,4D,5A),(1B,2B,3C,4D,5B),(1B,2B,3C,4D,5C),(1B,2B,3C,4D,5D),(1B,2B,3D,4A,5A),(1B,2B,3D,4A,5B),(1B,2B,3D,4A,5C),(1B,2B,3D,4A,5D),(1B,2B,3D,4B,5A),(1B,2B,3D,4B,5B),(1B,2B,3D,4B,5C),(1B,2B,3D,4B,5D),(1B,2B,3D,4C,5A),(1B,2B,3D,4C,5B),(1B,2B,3D,4C,5C),(1B,2B,3D,4C,5D),(1B,2B,3D,4D,5A),(1B,2B,3D,4D,5B),(1B,2B,3D,4D,5C),(1B,2B,3D,4D,5D),(1B,2B,3E,4A,5A),(1B,2B,3E,4A,5B),(1B,2B,3E,4A,5C),(1B,2B,3E,4A,5D),(1B,2B,3E,4B,5A),(1B,2B,3E,4B,5B),(1B,2B,3E,4B,5C),(1B,2B,3E,4B,5D),(1B,2B,3E,4C,5A),(1B,2B,3E,4C,5B),(1B,2B,3E,4C,5C),(1B,2B,3E,4C,5D),(1B,2B,3E,4D,5A),(1B,2B,3E,4D,5B),(1B,2B,3E,4D,5C),(1B,2B,3E,4D,5D),(1B,2B,3F,4A,5A),(1B,2B,3F,4A,5B),(1B,2B,3F,4A,5C),(1B,2B,3F,4A,5D),(1B,2B,3F,4B,5A),(1B,2B,3F,4B,5B),(1B,2B,3F,4B,5C),(1B,2B,3F,4B,5D),(1B,2B,3F,4C,5A),(1B,2B,3F,4C,5B),(1B,2B,3F,4C,5C),(1B,2B,3F,4C,5D),(1B,2B,3F,4D,5A),(1B,2B,3F,4D,5B),(1B,2B,3F,4D,5C),(1B,2B,3F,4

D,5D),(1B,2C,3A,4A,5A),(1B,2C,3A,4A,5B),(1B,2C,3A,4A,5C),(1B,2C,3A,4A,5D),(1B,2C,3A,4B,5A),(1B,2C,3A,4B,5B),(1B,2C,3A,4B,5C),(1B,2C,3A,4B,5D),(1B,2C,3A,4C,5A),(1B,2C,3A,4C,5B),(1B,2C,3A,4C,5C),(1B,2C,3A,4C,5D),(1B,2C,3A,4D,5A),(1B,2C,3A,4D,5B),(1B,2C,3A,4D,5C),(1B,2C,3A,4D,5D),(1B,2C,3B,4A,5A),(1B,2C,3B,4A,5B),(1B,2C,3B,4A,5C),(1B,2C,3B,4A,5D),(1B,2C,3B,4B,5A),(1B,2C,3B,4B,5B),(1B,2C,3B,4B,5C),(1B,2C,3B,4B,5D),(1B,2C,3B,4C,5A),(1B,2C,3B,4C,5B),(1B,2C,3B,4C,5C),(1B,2C,3B,4C,5D),(1B,2C,3B,4D,5A),(1B,2C,3B,4D,5B),(1B,2C,3B,4D,5C),(1B,2C,3B,4D,5D),(1B,2C,3C,4A,5A),(1B,2C,3C,4A,5B),(1B,2C,3C,4A,5C),(1B,2C,3C,4A,5D),(1B,2C,3C,4B,5A),(1B,2C,3C,4B,5B),(1B,2C,3C,4B,5C),(1B,2C,3C,4B,5D),(1B,2C,3C,4C,5A),(1B,2C,3C,4C,5B),(1B,2C,3C,4C,5C),(1B,2C,3C,4C,5D),(1B,2C,3C,4D,5A),(1B,2C,3C,4D,5B),(1B,2C,3C,4D,5C),(1B,2C,3C,4D,5D),(1B,2C,3D,4A,5A),(1B,2C,3D,4A,5B),(1B,2C,3D,4A,5C),(1B,2C,3D,4A,5D),(1B,2C,3D,4B,5A),(1B,2C,3D,4B,5B),(1B,2C,3D,4B,5C),(1B,2C,3D,4B,5D),(1B,2C,3D,4C,5A),(1B,2C,3D,4C,5B),(1B,2C,3D,4C,5C),(1B,2C,3D,4C,5D),(1B,2C,3D,4D,5A),(1B,2C,3D,4D,5B),(1B,2C,3D,4D,5C),(1B,2C,3D,4D,5D),(1B,2C,3E,4A,5A),(1B,2C,3E,4A,5B),(1B,2C,3E,4A,5C),(1B,2C,3E,4A,5D),(1B,2C,3E,4B,5A),(1B,2C,3E,4B,5B),(1B,2C,3E,4B,5C),(1B,2C,3E,4B,5D),(1B,2C,3E,4C,5A),(1B,2C,3E,4C,5B),(1B,2C,3E,4C,5C),(1B,2C,3E,4C,5D),(1B,2C,3E,4D,5A),(1B,2C,3E,4D,5B),(1B,2C,3E,4D,5C),(1B,2C,3E,4D,5D),(1B,2C,3F,4A,5A),(1B,2C,3F,4A,5B),(1B,2C,3F,4A,5C),(1B,2C,3F,4A,5D),(1B,2C,3F,4B,5A),(1B,2C,3F,4B,5B),(1B,2C,3F,4B,5C),(1B,2C,3F,4B,5D),(1B,2C,3F,4C,5A),(1B,2C,3F,4C,5B),(1B,2C,3F,4C,5C),(1B,2C,3F,4C,5D),(1B,2C,3F,4D,5A),(1B,2C,3F,4D,5B),(1B,2C,3F,4D,5C),(1B,2C,3F,4D,5D),(1B,2D,3A,4A,5A),(1B,2D,3A,4A,5B),(1B,2D,3A,4A,5C),(1B,2D,3A,4A,5D),(1B,2D,3A,4B,5A),(1B,2D,3A,4B,5B),(1B,2D,3A,4B,5C),(1B,2D,3A,4B,5D),(1B,2D,3A,4C,5A),(1B,2D,3A,4C,5B),(1B,2D,3A,4C,5C),(1B,2D,3A,4C,5D),(1B,2D,3A,4D,5A),(1B,2D,3A,4D,5B),(1B,2D,3A,4D,5C),(1B,2D,3A,4D,5D),(1B,2D,3B,4A,5A),(1B,2D,3B,4A,5B),(1B,2D,3B,4A,5C),(1B,2D,3B,4A,5D),(1B,2D,3B,4B,5A),(1B,2D,3B,4B,5B),(1B,2D,3B,4B,5C),(1B,2D,3B,4B,5D),(1B,2D,3B,4C,5A),(1B,2D,3B,4C,5B),(1B,2D,3B,4C,5C),(1B,2D,3B,4C,5D),(1B,2D,3B,4D,5A),(1B,2D,3B,4D,5B),(1B,2D,3B,4D,5C),(1B,2D,3B,4D,5D),(1B,2D,3C,4A,5A),(1B,2D,3C,4A,5B),(1B,2D,3C,4A,5C),(1B,2D,3C,4A,5D),(1B,2D,3C,4B,5A),(1B,2D,3C,4B,5B),(1B,2D,3C,4B,5C),(1B,2D,3C,4B,5D),(1B,2D,3C,4C,5A),(1B,2D,3C,4C,5B),(1B,2D,3C,4C,5C),(1B,2D,3C,4C,5D),(1B,2D,3C,4D,5A),(1B,2D,3C,4D,5B),(1B,2D,3C,4D,5C),(1B,2D,3C,4D,5D),(1B,2D,3D,4A,5A),(1B,2D,3D,4A,5B),(1B,2D,3D,4A,5C),(1B,2D,3D,4A,5

D),(1B,2D,3D,4B,5A),(1B,2D,3D,4B,5B),(1B,2D,3D,4B,5C),(1B,2D,3D,4B,5D),(1B,2D,3D,4C,5A),(1B,2D,3D,4C,5B),(1B,2D,3D,4C,5C),(1B,2D,3D,4C,5D),(1B,2D,3D,4D,5A),(1B,2D,3D,4D,5B),(1B,2D,3D,4D,5C),(1B,2D,3D,4D,5D),(1B,2D,3E,4A,5A),(1B,2D,3E,4A,5B),(1B,2D,3E,4A,5C),(1B,2D,3E,4A,5D),(1B,2D,3E,4B,5A),(1B,2D,3E,4B,5B),(1B,2D,3E,4B,5C),(1B,2D,3E,4B,5D),(1B,2D,3E,4C,5A),(1B,2D,3E,4C,5B),(1B,2D,3E,4C,5C),(1B,2D,3E,4C,5D),(1B,2D,3E,4D,5A),(1B,2D,3E,4D,5B),(1B,2D,3E,4D,5C),(1B,2D,3E,4D,5D),(1B,2D,3F,4A,5A),(1B,2D,3F,4A,5B),(1B,2D,3F,4A,5C),(1B,2D,3F,4A,5D),(1B,2D,3F,4B,5A),(1B,2D,3F,4B,5B),(1B,2D,3F,4B,5C),(1B,2D,3F,4B,5D),(1B,2D,3F,4C,5A),(1B,2D,3F,4C,5B),(1B,2D,3F,4C,5C),(1B,2D,3F,4C,5D),(1B,2D,3F,4D,5A),(1B,2D,3F,4D,5B),(1B,2D,3F,4D,5C),(1B,2D,3F,4D,5D),(1B,2E,3A,4A,5A),(1B,2E,3A,4A,5B),(1B,2E,3A,4A,5C),(1B,2E,3A,4A,5D),(1B,2E,3A,4B,5A),(1B,2E,3A,4B,5B),(1B,2E,3A,4B,5C),(1B,2E,3A,4B,5D),(1B,2E,3A,4C,5A),(1B,2E,3A,4C,5B),(1B,2E,3A,4C,5C),(1B,2E,3A,4C,5D),(1B,2E,3A,4D,5A),(1B,2E,3A,4D,5B),(1B,2E,3A,4D,5C),(1B,2E,3A,4D,5D),(1B,2E,3B,4A,5A),(1B,2E,3B,4A,5B),(1B,2E,3B,4A,5C),(1B,2E,3B,4A,5D),(1B,2E,3B,4B,5A),(1B,2E,3B,4B,5B),(1B,2E,3B,4B,5C),(1B,2E,3B,4B,5D),(1B,2E,3B,4C,5A),(1B,2E,3B,4C,5B),(1B,2E,3B,4C,5C),(1B,2E,3B,4C,5D),(1B,2E,3B,4D,5A),(1B,2E,3B,4D,5B),(1B,2E,3B,4D,5C),(1B,2E,3B,4D,5D),(1B,2E,3C,4A,5A),(1B,2E,3C,4A,5B),(1B,2E,3C,4A,5C),(1B,2E,3C,4A,5D),(1B,2E,3C,4B,5A),(1B,2E,3C,4B,5B),(1B,2E,3C,4B,5C),(1B,2E,3C,4B,5D),(1B,2E,3C,4C,5A),(1B,2E,3C,4C,5B),(1B,2E,3C,4C,5C),(1B,2E,3C,4C,5D),(1B,2E,3C,4D,5A),(1B,2E,3C,4D,5B),(1B,2E,3C,4D,5C),(1B,2E,3C,4D,5D),(1B,2E,3D,4A,5A),(1B,2E,3D,4A,5B),(1B,2E,3D,4A,5C),(1B,2E,3D,4A,5D),(1B,2E,3D,4B,5A),(1B,2E,3D,4B,5B),(1B,2E,3D,4B,5C),(1B,2E,3D,4B,5D),(1B,2E,3D,4C,5A),(1B,2E,3D,4C,5B),(1B,2E,3D,4C,5C),(1B,2E,3D,4C,5D),(1B,2E,3D,4D,5A),(1B,2E,3D,4D,5B),(1B,2E,3D,4D,5C),(1B,2E,3D,4D,5D),(1B,2E,3E,4A,5A),(1B,2E,3E,4A,5B),(1B,2E,3E,4A,5C),(1B,2E,3E,4A,5D),(1B,2E,3E,4B,5A),(1B,2E,3E,4B,5B),(1B,2E,3E,4B,5C),(1B,2E,3E,4B,5D),(1B,2E,3E,4C,5A),(1B,2E,3E,4C,5B),(1B,2E,3E,4C,5C),(1B,2E,3E,4C,5D),(1B,2E,3E,4D,5A),(1B,2E,3E,4D,5B),(1B,2E,3E,4D,5C),(1B,2E,3E,4D,5D),(1B,2E,3F,4A,5A),(1B,2E,3F,4A,5B),(1B,2E,3F,4A,5C),(1B,2E,3F,4A,5D),(1B,2E,3F,4B,5A),(1B,2E,3F,4B,5B),(1B,2E,3F,4B,5C),(1B,2E,3F,4B,5D),(1B,2E,3F,4C,5A),(1B,2E,3F,4C,5B),(1B,2E,3F,4C,5C),(1B,2E,3F,4C,5D),(1B,2E,3F,4D,5A),(1B,2E,3F,4D,5B),(1B,2E,3F,4D,5C),(1B,2E,3F,4D,5D),(1C,2A,3A,4A,5A),(1C,2A,3A,4A,5B),(1C,2A,3A,4A,5C),(1C,2A,3A,4A,5D),(1C,2A,3A,4B,5A),(1C,2A,3A,4B,5B),(1C,2A,3A,4B,5C),(1C,2A,3A,4B,5D),(1C,2A,3A,4C,5A),

(1C,2A,3A,4C,5B),(1C,2A,3A,4C,5C),(1C,2A,3A,4C,5D),(1C,2A,3A,4D,5A),(1C,2A,3A,4D,5B),(1C,2A,3A,4D,5C),(1C,2A,3A,4D,5D),(1C,2A,3B,4A,5A),(1C,2A,3B,4A,5B),(1C,2A,3B,4A,5C),(1C,2A,3B,4A,5D),(1C,2A,3B,4B,5A),(1C,2A,3B,4B,5B),(1C,2A,3B,4B,5C),(1C,2A,3B,4B,5D),(1C,2A,3B,4C,5A),(1C,2A,3B,4C,5B),(1C,2A,3B,4C,5C),(1C,2A,3B,4C,5D),(1C,2A,3B,4D,5A),(1C,2A,3B,4D,5B),(1C,2A,3B,4D,5C),(1C,2A,3B,4D,5D),(1C,2A,3C,4A,5A),(1C,2A,3C,4A,5B),(1C,2A,3C,4A,5C),(1C,2A,3C,4A,5D),(1C,2A,3C,4B,5A),(1C,2A,3C,4B,5B),(1C,2A,3C,4B,5C),(1C,2A,3C,4B,5D),(1C,2A,3C,4C,5A),(1C,2A,3C,4C,5B),(1C,2A,3C,4C,5C),(1C,2A,3C,4C,5D),(1C,2A,3C,4D,5A),(1C,2A,3C,4D,5B),(1C,2A,3C,4D,5C),(1C,2A,3C,4D,5D),(1C,2A,3D,4A,5A),(1C,2A,3D,4A,5B),(1C,2A,3D,4A,5C),(1C,2A,3D,4A,5D),(1C,2A,3D,4B,5A),(1C,2A,3D,4B,5B),(1C,2A,3D,4B,5C),(1C,2A,3D,4B,5D),(1C,2A,3D,4C,5A),(1C,2A,3D,4C,5B),(1C,2A,3D,4C,5C),(1C,2A,3D,4C,5D),(1C,2A,3D,4D,5A),(1C,2A,3D,4D,5B),(1C,2A,3D,4D,5C),(1C,2A,3D,4D,5D),(1C,2A,3E,4A,5A),(1C,2A,3E,4A,5B),(1C,2A,3E,4A,5C),(1C,2A,3E,4A,5D),(1C,2A,3E,4B,5A),(1C,2A,3E,4B,5B),(1C,2A,3E,4B,5C),(1C,2A,3E,4B,5D),(1C,2A,3E,4C,5A),(1C,2A,3E,4C,5B),(1C,2A,3E,4C,5C),(1C,2A,3E,4C,5D),(1C,2A,3E,4D,5A),(1C,2A,3E,4D,5B),(1C,2A,3E,4D,5C),(1C,2A,3E,4D,5D),(1C,2A,3F,4A,5A),(1C,2A,3F,4A,5B),(1C,2A,3F,4A,5C),(1C,2A,3F,4A,5D),(1C,2A,3F,4B,5A),(1C,2A,3F,4B,5B),(1C,2A,3F,4B,5C),(1C,2A,3F,4B,5D),(1C,2A,3F,4C,5A),(1C,2A,3F,4C,5B),(1C,2A,3F,4C,5C),(1C,2A,3F,4C,5D),(1C,2A,3F,4D,5A),(1C,2A,3F,4D,5B),(1C,2A,3F,4D,5C),(1C,2A,3F,4D,5D),(1C,2B,3A,4A,5A),(1C,2B,3A,4A,5C),(1C,2B,3A,4A,5D),(1C,2B,3A,4B,5A),(1C,2B,3A,4B,5B),(1C,2B,3A,4B,5C),(1C,2B,3A,4B,5D),(1C,2B,3A,4C,5A),(1C,2B,3A,4C,5B),(1C,2B,3A,4C,5C),(1C,2B,3A,4C,5D),(1C,2B,3A,4D,5A),(1C,2B,3A,4D,5B),(1C,2B,3A,4D,5C),(1C,2B,3A,4D,5D),(1C,2B,3B,4A,5A),(1C,2B,3B,4A,5C),(1C,2B,3B,4A,5D),(1C,2B,3B,4B,5A),(1C,2B,3B,4B,5B),(1C,2B,3B,4B,5C),(1C,2B,3B,4B,5D),(1C,2B,3B,4C,5A),(1C,2B,3B,4C,5B),(1C,2B,3B,4C,5C),(1C,2B,3B,4C,5D),(1C,2B,3B,4D,5A),(1C,2B,3B,4D,5B),(1C,2B,3B,4D,5C),(1C,2B,3B,4D,5D),(1C,2B,3C,4A,5A),(1C,2B,3C,4A,5B),(1C,2B,3C,4A,5C),(1C,2B,3C,4A,5D),(1C,2B,3C,4B,5A),(1C,2B,3C,4B,5B),(1C,2B,3C,4B,5C),(1C,2B,3C,4B,5D),(1C,2B,3C,4C,5A),(1C,2B,3C,4C,5B),(1C,2B,3C,4C,5C),(1C,2B,3C,4C,5D),(1C,2B,3C,4D,5A),(1C,2B,3C,4D,5B),(1C,2B,3C,4D,5C),(1C,2B,3C,4D,5D),(1C,2B,3D,4A,5A),(1C,2B,3D,4A,5B),(1C,2B,3D,4A,5C),(1C,2B,3D,4A,5D),(1C,2B,3D,4B,5A),(1C,2B,3D,4B,5B),(1C,2B,3D,4B,5C),(1C,2B,3D,4B,5D),(1C,2B,3D,4C,5A),(1C,2B,3D,4C,5B),(1C,2B,3D,4C,5C),(1C,2B,3D,4C,5D),(1C,2B,3D,4D,5A),(1C,2B,3D,4D,5B),(1C,2B,3D,4D,5C),(

1C,2B,3D,4D,5D),(1C,2B,3E,4A,5A),(1C,2B,3E,4A,5B),(1C,2B,3E,4A,5C),(1C,2B,3E,4A,5D),(1C,2B,3E,4B,5A),(1C,2B,3E,4B,5B),(1C,2B,3E,4B,5C),(1C,2B,3E,4B,5D),(1C,2B,3E,4C,5A),(1C,2B,3E,4C,5B),(1C,2B,3E,4C,5C),(1C,2B,3E,4C,5D),(1C,2B,3E,4D,5A),(1C,2B,3E,4D,5B),(1C,2B,3E,4D,5C),(1C,2B,3E,4D,5D),(1C,2B,3F,4A,5A),(1C,2B,3F,4A,5B),(1C,2B,3F,4A,5C),(1C,2B,3F,4A,5D),(1C,2B,3F,4B,5A),(1C,2B,3F,4B,5B),(1C,2B,3F,4B,5C),(1C,2B,3F,4B,5D),(1C,2B,3F,4C,5A),(1C,2B,3F,4C,5B),(1C,2B,3F,4C,5C),(1C,2B,3F,4C,5D),(1C,2B,3F,4D,5A),(1C,2B,3F,4D,5B),(1C,2B,3F,4D,5C),(1C,2B,3F,4D,5D),(1C,2C,3A,4A,5A),(1C,2C,3A,4A,5B),(1C,2C,3A,4A,5C),(1C,2C,3A,4A,5D),(1C,2C,3A,4B,5A),(1C,2C,3A,4B,5B),(1C,2C,3A,4B,5C),(1C,2C,3A,4B,5D),(1C,2C,3A,4C,5A),(1C,2C,3A,4C,5B),(1C,2C,3A,4C,5C),(1C,2C,3A,4C,5D),(1C,2C,3A,4D,5A),(1C,2C,3A,4D,5B),(1C,2C,3A,4D,5C),(1C,2C,3A,4D,5D),(1C,2C,3B,4A,5A),(1C,2C,3B,4A,5B),(1C,2C,3B,4A,5C),(1C,2C,3B,4A,5D),(1C,2C,3B,4B,5A),(1C,2C,3B,4B,5B),(1C,2C,3B,4B,5C),(1C,2C,3B,4B,5D),(1C,2C,3B,4C,5A),(1C,2C,3B,4C,5B),(1C,2C,3B,4C,5C),(1C,2C,3B,4C,5D),(1C,2C,3B,4D,5A),(1C,2C,3B,4D,5B),(1C,2C,3B,4D,5C),(1C,2C,3B,4D,5D),(1C,2C,3C,4A,5A),(1C,2C,3C,4A,5B),(1C,2C,3C,4A,5C),(1C,2C,3C,4A,5D),(1C,2C,3C,4B,5A),(1C,2C,3C,4B,5B),(1C,2C,3C,4B,5C),(1C,2C,3C,4B,5D),(1C,2C,3C,4C,5A),(1C,2C,3C,4C,5B),(1C,2C,3C,4C,5C),(1C,2C,3C,4C,5D),(1C,2C,3C,4D,5A),(1C,2C,3C,4D,5B),(1C,2C,3C,4D,5C),(1C,2C,3C,4D,5D),(1C,2C,3D,4A,5A),(1C,2C,3D,4A,5B),(1C,2C,3D,4A,5C),(1C,2C,3D,4A,5D),(1C,2C,3D,4B,5A),(1C,2C,3D,4B,5B),(1C,2C,3D,4B,5C),(1C,2C,3D,4B,5D),(1C,2C,3D,4C,5A),(1C,2C,3D,4C,5B),(1C,2C,3D,4C,5C),(1C,2C,3D,4C,5D),(1C,2C,3D,4D,5A),(1C,2C,3D,4D,5B),(1C,2C,3D,4D,5C),(1C,2C,3D,4D,5D),(1C,2C,3E,4A,5A),(1C,2C,3E,4A,5B),(1C,2C,3E,4A,5C),(1C,2C,3E,4A,5D),(1C,2C,3E,4B,5A),(1C,2C,3E,4B,5B),(1C,2C,3E,4B,5C),(1C,2C,3E,4B,5D),(1C,2C,3E,4C,5A),(1C,2C,3E,4C,5B),(1C,2C,3E,4C,5C),(1C,2C,3E,4C,5D),(1C,2C,3E,4D,5A),(1C,2C,3E,4D,5B),(1C,2C,3E,4D,5C),(1C,2C,3E,4D,5D),(1C,2C,3F,4A,5A),(1C,2C,3F,4A,5B),(1C,2C,3F,4A,5C),(1C,2C,3F,4A,5D),(1C,2C,3F,4B,5A),(1C,2C,3F,4B,5B),(1C,2C,3F,4B,5C),(1C,2C,3F,4B,5D),(1C,2C,3F,4C,5A),(1C,2C,3F,4C,5B),(1C,2C,3F,4C,5C),(1C,2C,3F,4C,5D),(1C,2C,3F,4D,5A),(1C,2C,3F,4D,5B),(1C,2C,3F,4D,5C),(1C,2C,3F,4D,5D),(1C,2D,3A,4A,5A),(1C,2D,3A,4A,5B),(1C,2D,3A,4A,5C),(1C,2D,3A,4A,5D),(1C,2D,3A,4B,5A),(1C,2D,3A,4B,5B),(1C,2D,3A,4B,5C),(1C,2D,3A,4B,5D),(1C,2D,3A,4C,5A),(1C,2D,3A,4C,5B),(1C,2D,3A,4C,5C),(1C,2D,3A,4C,5D),(1C,2D,3A,4D,5A),(1C,2D,3A,4D,5B),(1C,2D,3A,4D,5C),(1C,2D,3A,4D,5D),(1C,2D,3B,4A,5A),(1C,2D,3B,4A,5B),(1C,2D,3B,4

A,5C),(1C,2D,3B,4A,5D),(1C,2D,3B,4B,5A),(1C,2D,3B,4B,5B),(1C,2D,3B,4B,5C),(1C,2D,3B,4B,5D),(1C,2D,3B,4C,5A),(1C,2D,3B,4C,5B),(1C,2D,3B,4C,5C),(1C,2D,3B,4C,5D),(1C,2D,3B,4D,5A),(1C,2D,3B,4D,5B),(1C,2D,3B,4D,5C),(1C,2D,3B,4D,5D),(1C,2D,3C,4A,5A),(1C,2D,3C,4A,5B),(1C,2D,3C,4A,5C),(1C,2D,3C,4A,5D),(1C,2D,3C,4B,5A),(1C,2D,3C,4B,5B),(1C,2D,3C,4B,5C),(1C,2D,3C,4B,5D),(1C,2D,3C,4C,5A),(1C,2D,3C,4C,5B),(1C,2D,3C,4C,5C),(1C,2D,3C,4C,5D),(1C,2D,3C,4D,5A),(1C,2D,3C,4D,5B),(1C,2D,3C,4D,5C),(1C,2D,3C,4D,5D),(1C,2D,3D,4A,5A),(1C,2D,3D,4A,5B),(1C,2D,3D,4A,5C),(1C,2D,3D,4A,5D),(1C,2D,3D,4B,5A),(1C,2D,3D,4B,5B),(1C,2D,3D,4B,5C),(1C,2D,3D,4B,5D),(1C,2D,3D,4C,5A),(1C,2D,3D,4C,5B),(1C,2D,3D,4C,5C),(1C,2D,3D,4C,5D),(1C,2D,3D,4D,5A),(1C,2D,3D,4D,5B),(1C,2D,3D,4D,5C),(1C,2D,3D,4D,5D),(1C,2D,3E,4A,5A),(1C,2D,3E,4A,5B),(1C,2D,3E,4A,5C),(1C,2D,3E,4A,5D),(1C,2D,3E,4B,5A),(1C,2D,3E,4B,5B),(1C,2D,3E,4B,5C),(1C,2D,3E,4B,5D),(1C,2D,3E,4C,5A),(1C,2D,3E,4C,5B),(1C,2D,3E,4C,5C),(1C,2D,3E,4C,5D),(1C,2D,3E,4D,5A),(1C,2D,3E,4D,5B),(1C,2D,3E,4D,5C),(1C,2D,3E,4D,5D),(1C,2D,3F,4A,5A),(1C,2D,3F,4A,5B),(1C,2D,3F,4A,5C),(1C,2D,3F,4A,5D),(1C,2D,3F,4B,5A),(1C,2D,3F,4B,5B),(1C,2D,3F,4B,5C),(1C,2D,3F,4B,5D),(1C,2D,3F,4C,5A),(1C,2D,3F,4C,5B),(1C,2D,3F,4C,5C),(1C,2D,3F,4C,5D),(1C,2D,3F,4D,5A),(1C,2D,3F,4D,5B),(1C,2D,3F,4D,5C),(1C,2D,3F,4D,5D),(1C,2E,3A,4A,5A),(1C,2E,3A,4A,5B),(1C,2E,3A,4A,5C),(1C,2E,3A,4A,5D),(1C,2E,3A,4B,5A),(1C,2E,3A,4B,5B),(1C,2E,3A,4B,5C),(1C,2E,3A,4B,5D),(1C,2E,3A,4C,5A),(1C,2E,3A,4C,5B),(1C,2E,3A,4C,5C),(1C,2E,3A,4C,5D),(1C,2E,3A,4D,5A),(1C,2E,3A,4D,5B),(1C,2E,3A,4D,5C),(1C,2E,3A,4D,5D),(1C,2E,3B,4A,5A),(1C,2E,3B,4A,5B),(1C,2E,3B,4A,5C),(1C,2E,3B,4A,5D),(1C,2E,3B,4B,5A),(1C,2E,3B,4B,5B),(1C,2E,3B,4B,5C),(1C,2E,3B,4B,5D),(1C,2E,3B,4C,5A),(1C,2E,3B,4C,5B),(1C,2E,3B,4C,5C),(1C,2E,3B,4C,5D),(1C,2E,3B,4D,5A),(1C,2E,3B,4D,5B),(1C,2E,3B,4D,5C),(1C,2E,3B,4D,5D),(1C,2E,3C,4A,5A),(1C,2E,3C,4A,5B),(1C,2E,3C,4A,5C),(1C,2E,3C,4A,5D),(1C,2E,3C,4B,5A),(1C,2E,3C,4B,5B),(1C,2E,3C,4B,5C),(1C,2E,3C,4B,5D),(1C,2E,3C,4C,5A),(1C,2E,3C,4C,5B),(1C,2E,3C,4C,5C),(1C,2E,3C,4C,5D),(1C,2E,3C,4D,5A),(1C,2E,3C,4D,5B),(1C,2E,3C,4D,5C),(1C,2E,3C,4D,5D),(1C,2E,3D,4A,5A),(1C,2E,3D,4A,5B),(1C,2E,3D,4A,5C),(1C,2E,3D,4A,5D),(1C,2E,3D,4B,5A),(1C,2E,3D,4B,5B),(1C,2E,3D,4B,5C),(1C,2E,3D,4B,5D),(1C,2E,3D,4C,5A),(1C,2E,3D,4C,5B),(1C,2E,3D,4C,5C),(1C,2E,3D,4C,5D),(1C,2E,3D,4D,5A),(1C,2E,3D,4D,5B),(1C,2E,3D,4D,5C),(1C,2E,3D,4D,5D),(1C,2E,3E,4A,5A),(1C,2E,3E,4A,5B),(1C,2E,3E,4A,5C),(1C,2E,3E,4A,5D),(1C,2E,3E,4B,5A),(1C,2E,3E,4B,5B),(1

C,2E,3E,4B,5C),(1C,2E,3E,4B,5D),(1C,2E,3E,4C,5A),(1C,2E,3E,4C,5B),(1C,2E,3E,4C,5C),(1C,2E,3E,4C,5D),(1C,2E,3E,4D,5A),(1C,2E,3E,4D,5B),(1C,2E,3E,4D,5C),(1C,2E,3E,4D,5D),(1C,2E,3F,4A,5A),(1C,2E,3F,4A,5B),(1C,2E,3F,4A,5C),(1C,2E,3F,4A,5D),(1C,2E,3F,4B,5A),(1C,2E,3F,4B,5B),(1C,2E,3F,4B,5C),(1C,2E,3F,4B,5D),(1C,2E,3F,4C,5A),(1C,2E,3F,4C,5B),(1C,2E,3F,4C,5C),(1C,2E,3F,4C,5D),(1C,2E,3F,4D,5A),(1C,2E,3F,4D,5B),(1C,2E,3F,4D,5C),(1C,2E,3F,4D,5D),(1D,2A,3A,4A,5A),(1D,2A,3A,4A,5B),(1D,2A,3A,4A,5C),(1D,2A,3A,4A,5D),(1D,2A,3A,4B,5A),(1D,2A,3A,4B,5B),(1D,2A,3A,4B,5C),(1D,2A,3A,4B,5D),(1D,2A,3A,4C,5A),(1D,2A,3A,4C,5B),(1D,2A,3A,4C,5C),(1D,2A,3A,4C,5D),(1D,2A,3A,4D,5A),(1D,2A,3A,4D,5B),(1D,2A,3A,4D,5C),(1D,2A,3A,4D,5D),(1D,2A,3B,4A,5A),(1D,2A,3B,4A,5B),(1D,2A,3B,4A,5C),(1D,2A,3B,4A,5D),(1D,2A,3B,4B,5A),(1D,2A,3B,4B,5B),(1D,2A,3B,4B,5C),(1D,2A,3B,4B,5D),(1D,2A,3B,4C,5A),(1D,2A,3B,4C,5B),(1D,2A,3B,4C,5C),(1D,2A,3B,4C,5D),(1D,2A,3B,4D,5A),(1D,2A,3B,4D,5B),(1D,2A,3B,4D,5C),(1D,2A,3B,4D,5D),(1D,2A,3C,4A,5A),(1D,2A,3C,4A,5B),(1D,2A,3C,4A,5C),(1D,2A,3C,4A,5D),(1D,2A,3C,4B,5A),(1D,2A,3C,4B,5B),(1D,2A,3C,4B,5C),(1D,2A,3C,4B,5D),(1D,2A,3C,4C,5A),(1D,2A,3C,4C,5B),(1D,2A,3C,4C,5C),(1D,2A,3C,4C,5D),(1D,2A,3C,4D,5A),(1D,2A,3C,4D,5B),(1D,2A,3C,4D,5C),(1D,2A,3C,4D,5D),(1D,2A,3D,4A,5A),(1D,2A,3D,4A,5B),(1D,2A,3D,4A,5C),(1D,2A,3D,4A,5D),(1D,2A,3D,4B,5A),(1D,2A,3D,4B,5B),(1D,2A,3D,4B,5C),(1D,2A,3D,4B,5D),(1D,2A,3D,4C,5A),(1D,2A,3D,4C,5B),(1D,2A,3D,4C,5C),(1D,2A,3D,4C,5D),(1D,2A,3D,4D,5A),(1D,2A,3D,4D,5B),(1D,2A,3D,4D,5C),(1D,2A,3D,4D,5D),(1D,2A,3E,4A,5A),(1D,2A,3E,4A,5B),(1D,2A,3E,4A,5C),(1D,2A,3E,4A,5D),(1D,2A,3E,4B,5A),(1D,2A,3E,4B,5B),(1D,2A,3E,4B,5C),(1D,2A,3E,4B,5D),(1D,2A,3E,4C,5A),(1D,2A,3E,4C,5B),(1D,2A,3E,4C,5C),(1D,2A,3E,4C,5D),(1D,2A,3E,4D,5A),(1D,2A,3E,4D,5B),(1D,2A,3E,4D,5C),(1D,2A,3E,4D,5D),(1D,2A,3F,4A,5A),(1D,2A,3F,4A,5B),(1D,2A,3F,4A,5C),(1D,2A,3F,4A,5D),(1D,2A,3F,4B,5A),(1D,2A,3F,4B,5B),(1D,2A,3F,4B,5C),(1D,2A,3F,4B,5D),(1D,2A,3F,4C,5A),(1D,2A,3F,4C,5B),(1D,2A,3F,4C,5C),(1D,2A,3F,4C,5D),(1D,2A,3F,4D,5A),(1D,2A,3F,4D,5B),(1D,2A,3F,4D,5C),(1D,2A,3F,4D,5D),(1D,2B,3A,4A,5A),(1D,2B,3A,4A,5B),(1D,2B,3A,4A,5C),(1D,2B,3A,4A,5D),(1D,2B,3A,4B,5A),(1D,2B,3A,4B,5B),(1D,2B,3A,4B,5C),(1D,2B,3A,4B,5D),(1D,2B,3A,4C,5A),(1D,2B,3A,4C,5B),(1D,2B,3A,4C,5C),(1D,2B,3A,4C,5D),(1D,2B,3A,4D,5A),(1D,2B,3A,4D,5B),(1D,2B,3A,4D,5C),(1D,2B,3A,4D,5D),(1D,2B,3B,4A,5A),(1D,2B,3B,4A,5B),(1D,2B,3B,4A,5C),(1D,2B,3B,4A,5D),(1D,2B,3B,4B,5A),(1D,2B,3B,4B,5B),(1D,2B,3B,4B,5C),(1D,2B,3B,4B,5D),(1D,2B,3B,4C,5A),(1D,2B,3B,4C,5B),(1D,2B,3B,

4C,5C),(1D,2B,3B,4C,5D),(1D,2B,3B,4D,5A),(1D,2B,3B,4D,5B),(1D,2B,3B,4D,5C),(1D,2B,3B,4D,5D),(1D,2B,3C,4A,5A),(1D,2B,3C,4A,5B),(1D,2B,3C,4A,5C),(1D,2B,3C,4A,5D),(1D,2B,3C,4B,5A),(1D,2B,3C,4B,5B),(1D,2B,3C,4B,5C),(1D,2B,3C,4B,5D),(1D,2B,3C,4C,5A),(1D,2B,3C,4C,5B),(1D,2B,3C,4C,5C),(1D,2B,3C,4C,5D),(1D,2B,3C,4D,5A),(1D,2B,3C,4D,5B),(1D,2B,3C,4D,5C),(1D,2B,3C,4D,5D),(1D,2B,3D,4A,5A),(1D,2B,3D,4A,5B),(1D,2B,3D,4A,5C),(1D,2B,3D,4A,5D),(1D,2B,3D,4B,5A),(1D,2B,3D,4B,5B),(1D,2B,3D,4B,5C),(1D,2B,3D,4B,5D),(1D,2B,3D,4C,5A),(1D,2B,3D,4C,5B),(1D,2B,3D,4C,5C),(1D,2B,3D,4C,5D),(1D,2B,3D,4D,5A),(1D,2B,3D,4D,5B),(1D,2B,3D,4D,5C),(1D,2B,3D,4D,5D),(1D,2B,3E,4A,5A),(1D,2B,3E,4A,5B),(1D,2B,3E,4A,5C),(1D,2B,3E,4A,5D),(1D,2B,3E,4B,5A),(1D,2B,3E,4B,5B),(1D,2B,3E,4B,5C),(1D,2B,3E,4B,5D),(1D,2B,3E,4C,5A),(1D,2B,3E,4C,5B),(1D,2B,3E,4C,5C),(1D,2B,3E,4C,5D),(1D,2B,3E,4D,5A),(1D,2B,3E,4D,5B),(1D,2B,3E,4D,5C),(1D,2B,3E,4D,5D),(1D,2B,3F,4A,5A),(1D,2B,3F,4A,5B),(1D,2B,3F,4A,5C),(1D,2B,3F,4A,5D),(1D,2B,3F,4B,5A),(1D,2B,3F,4B,5B),(1D,2B,3F,4B,5C),(1D,2B,3F,4B,5D),(1D,2B,3F,4C,5A),(1D,2B,3F,4C,5B),(1D,2B,3F,4C,5C),(1D,2B,3F,4C,5D),(1D,2B,3F,4D,5A),(1D,2B,3F,4D,5B),(1D,2B,3F,4D,5C),(1D,2B,3F,4D,5D),(1D,2C,3A,4A,5A),(1D,2C,3A,4A,5B),(1D,2C,3A,4A,5C),(1D,2C,3A,4A,5D),(1D,2C,3A,4B,5A),(1D,2C,3A,4B,5B),(1D,2C,3A,4B,5C),(1D,2C,3A,4B,5D),(1D,2C,3A,4C,5A),(1D,2C,3A,4C,5B),(1D,2C,3A,4C,5C),(1D,2C,3A,4C,5D),(1D,2C,3A,4D,5A),(1D,2C,3A,4D,5B),(1D,2C,3A,4D,5C),(1D,2C,3A,4D,5D),(1D,2C,3B,4A,5A),(1D,2C,3B,4A,5B),(1D,2C,3B,4A,5C),(1D,2C,3B,4A,5D),(1D,2C,3B,4B,5A),(1D,2C,3B,4B,5B),(1D,2C,3B,4B,5C),(1D,2C,3B,4B,5D),(1D,2C,3B,4C,5A),(1D,2C,3B,4C,5B),(1D,2C,3B,4C,5C),(1D,2C,3B,4C,5D),(1D,2C,3B,4D,5A),(1D,2C,3B,4D,5B),(1D,2C,3B,4D,5C),(1D,2C,3B,4D,5D),(1D,2C,3C,4A,5A),(1D,2C,3C,4A,5B),(1D,2C,3C,4A,5C),(1D,2C,3C,4A,5D),(1D,2C,3C,4B,5A),(1D,2C,3C,4B,5B),(1D,2C,3C,4B,5C),(1D,2C,3C,4B,5D),(1D,2C,3C,4C,5A),(1D,2C,3C,4C,5B),(1D,2C,3C,4C,5C),(1D,2C,3C,4C,5D),(1D,2C,3C,4D,5A),(1D,2C,3C,4D,5B),(1D,2C,3C,4D,5C),(1D,2C,3C,4D,5D),(1D,2C,3D,4A,5A),(1D,2C,3D,4A,5B),(1D,2C,3D,4A,5C),(1D,2C,3D,4A,5D),(1D,2C,3D,4B,5A),(1D,2C,3D,4B,5B),(1D,2C,3D,4B,5C),(1D,2C,3D,4B,5D),(1D,2C,3D,4C,5A),(1D,2C,3D,4C,5B),(1D,2C,3D,4C,5C),(1D,2C,3D,4C,5D),(1D,2C,3D,4D,5A),(1D,2C,3D,4D,5B),(1D,2C,3D,4D,5C),(1D,2C,3D,4D,5D),(1D,2C,3E,4A,5A),(1D,2C,3E,4A,5B),(1D,2C,3E,4A,5C),(1D,2C,3E,4A,5D),(1D,2C,3E,4B,5A),(1D,2C,3E,4B,5B),(1D,2C,3E,4B,5C),(1D,2C,3E,4B,5D),(1D,2C,3E,4C,5A),(1D,2C,3E,4C,5B),(1D,2C,3E,4C,5C),(1D,2C,3E,4C,5D),(1D,2C,3E,4D,5A),(1D,2C,3E,4D,5B),(1D,

2C,3E,4D,5C),(1D,2C,3E,4D,5D),(1D,2C,3F,4A,5A),(1D,2C,3F,4A,5B),(1D,2C,3F,4A,5C),(1D,2C,3F,4A,5D),(1D,2C,3F,4B,5A),(1D,2C,3F,4B,5B),(1D,2C,3F,4B,5C),(1D,2C,3F,4B,5D),(1D,2C,3F,4C,5A),(1D,2C,3F,4C,5B),(1D,2C,3F,4C,5C),(1D,2C,3F,4C,5D),(1D,2C,3F,4D,5A),(1D,2C,3F,4D,5B),(1D,2C,3F,4D,5C),(1D,2C,3F,4D,5D),(1D,2D,3A,4A,5A),(1D,2D,3A,4A,5B),(1D,2D,3A,4A,5C),(1D,2D,3A,4A,5D),(1D,2D,3A,4B,5A),(1D,2D,3A,4B,5B),(1D,2D,3A,4B,5C),(1D,2D,3A,4B,5D),(1D,2D,3A,4C,5A),(1D,2D,3A,4C,5B),(1D,2D,3A,4C,5C),(1D,2D,3A,4C,5D),(1D,2D,3A,4D,5A),(1D,2D,3A,4D,5B),(1D,2D,3A,4D,5C),(1D,2D,3A,4D,5D),(1D,2D,3B,4A,5A),(1D,2D,3B,4A,5B),(1D,2D,3B,4A,5C),(1D,2D,3B,4A,5D),(1D,2D,3B,4B,5A),(1D,2D,3B,4B,5B),(1D,2D,3B,4B,5C),(1D,2D,3B,4B,5D),(1D,2D,3B,4C,5A),(1D,2D,3B,4C,5B),(1D,2D,3B,4C,5C),(1D,2D,3B,4C,5D),(1D,2D,3B,4D,5A),(1D,2D,3B,4D,5B),(1D,2D,3B,4D,5C),(1D,2D,3B,4D,5D),(1D,2D,3C,4A,5A),(1D,2D,3C,4A,5B),(1D,2D,3C,4A,5C),(1D,2D,3C,4A,5D),(1D,2D,3C,4B,5A),(1D,2D,3C,4B,5B),(1D,2D,3C,4B,5C),(1D,2D,3C,4B,5D),(1D,2D,3C,4C,5A),(1D,2D,3C,4C,5B),(1D,2D,3C,4C,5C),(1D,2D,3C,4C,5D),(1D,2D,3C,4D,5A),(1D,2D,3C,4D,5B),(1D,2D,3C,4D,5C),(1D,2D,3C,4D,5D),(1D,2D,3D,4A,5A),(1D,2D,3D,4A,5B),(1D,2D,3D,4A,5C),(1D,2D,3D,4A,5D),(1D,2D,3D,4B,5A),(1D,2D,3D,4B,5B),(1D,2D,3D,4B,5C),(1D,2D,3D,4B,5D),(1D,2D,3D,4C,5A),(1D,2D,3D,4C,5B),(1D,2D,3D,4C,5C),(1D,2D,3D,4C,5D),(1D,2D,3D,4D,5A),(1D,2D,3D,4D,5B),(1D,2D,3D,4D,5C),(1D,2D,3D,4D,5D),(1D,2D,3E,4A,5A),(1D,2D,3E,4A,5B),(1D,2D,3E,4A,5C),(1D,2D,3E,4A,5D),(1D,2D,3E,4B,5A),(1D,2D,3E,4B,5B),(1D,2D,3E,4B,5C),(1D,2D,3E,4B,5D),(1D,2D,3E,4C,5A),(1D,2D,3E,4C,5B),(1D,2D,3E,4C,5C),(1D,2D,3E,4C,5D),(1D,2D,3E,4D,5A),(1D,2D,3E,4D,5B),(1D,2D,3E,4D,5C),(1D,2D,3E,4D,5D),(1D,2D,3F,4A,5A),(1D,2D,3F,4A,5B),(1D,2D,3F,4A,5C),(1D,2D,3F,4A,5D),(1D,2D,3F,4B,5A),(1D,2D,3F,4B,5B),(1D,2D,3F,4B,5C),(1D,2D,3F,4B,5D),(1D,2D,3F,4C,5A),(1D,2D,3F,4C,5B),(1D,2D,3F,4C,5C),(1D,2D,3F,4C,5D),(1D,2D,3F,4D,5A),(1D,2D,3F,4D,5B),(1D,2D,3F,4D,5C),(1D,2D,3F,4D,5D),(1D,2E,3A,4A,5A),(1D,2E,3A,4A,5B),(1D,2E,3A,4A,5C),(1D,2E,3A,4A,5D),(1D,2E,3A,4B,5A),(1D,2E,3A,4B,5B),(1D,2E,3A,4B,5C),(1D,2E,3A,4B,5D),(1D,2E,3A,4C,5A),(1D,2E,3A,4C,5B),(1D,2E,3A,4C,5C),(1D,2E,3A,4C,5D),(1D,2E,3A,4D,5A),(1D,2E,3A,4D,5B),(1D,2E,3A,4D,5C),(1D,2E,3A,4D,5D),(1D,2E,3B,4A,5A),(1D,2E,3B,4A,5B),(1D,2E,3B,4A,5C),(1D,2E,3B,4A,5D),(1D,2E,3B,4B,5A),(1D,2E,3B,4B,5B),(1D,2E,3B,4B,5C),(1D,2E,3B,4B,5D),(1D,2E,3B,4C,5A),(1D,2E,3B,4C,5B),(1D,2E,3B,4C,5C),(1D,2E,3B,4C,5D),(1D,2E,3B,4D,5A),(1D,2E,3B,4D,5B),(1D,2E,3B,4D,5C),(1D,2E,3B,4D,5D),(1D,2E,3C,4A,5A),(1D,2E,3C,4A,5B),(1D,

2E,3C,4A,5C),(1D,2E,3C,4A,5D),(1D,2E,3C,4B,5A),(1D,2E,3C,4B,5B),(1D,2E,3C,4B,5C),(1D,2E,3C,4B,5D),(1D,2E,3C,4C,5A),(1D,2E,3C,4C,5B),(1D,2E,3C,4C,5C),(1D,2E,3C,4C,5D),(1D,2E,3C,4D,5A),(1D,2E,3C,4D,5B),(1D,2E,3C,4D,5C),(1D,2E,3C,4D,5D),(1D,2E,3D,4A,5A),(1D,2E,3D,4A,5B),(1D,2E,3D,4A,5C),(1D,2E,3D,4A,5D),(1D,2E,3D,4B,5A),(1D,2E,3D,4B,5B),(1D,2E,3D,4B,5C),(1D,2E,3D,4B,5D),(1D,2E,3D,4C,5A),(1D,2E,3D,4C,5B),(1D,2E,3D,4C,5C),(1D,2E,3D,4C,5D),(1D,2E,3D,4D,5A),(1D,2E,3D,4D,5B),(1D,2E,3D,4D,5C),(1D,2E,3D,4D,5D),(1D,2E,3E,4A,5A),(1D,2E,3E,4A,5B),(1D,2E,3E,4A,5C),(1D,2E,3E,4A,5D),(1D,2E,3E,4B,5A),(1D,2E,3E,4B,5B),(1D,2E,3E,4B,5C),(1D,2E,3E,4B,5D),(1D,2E,3E,4C,5A),(1D,2E,3E,4C,5B),(1D,2E,3E,4C,5C),(1D,2E,3E,4C,5D),(1D,2E,3E,4D,5A),(1D,2E,3E,4D,5B),(1D,2E,3E,4D,5C),(1D,2E,3E,4D,5D),(1D,2E,3F,4A,5A),(1D,2E,3F,4A,5B),(1D,2E,3F,4A,5C),(1D,2E,3F,4A,5D),(1D,2E,3F,4B,5A),(1D,2E,3F,4B,5B),(1D,2E,3F,4B,5C),(1D,2E,3F,4B,5D),(1D,2E,3F,4C,5A),(1D,2E,3F,4C,5B),(1D,2E,3F,4C,5C),(1D,2E,3F,4C,5D),(1D,2E,3F,4D,5A),(1D,2E,3F,4D,5B),(1D,2E,3F,4D,5C),(1D,2E,3F,4D,5D),(1E,2A,3A,4A,5A),(1E,2A,3A,4A,5B),(1E,2A,3A,4A,5C),(1E,2A,3A,4A,5D),(1E,2A,3A,4B,5A),(1E,2A,3A,4B,5B),(1E,2A,3A,4B,5C),(1E,2A,3A,4B,5D),(1E,2A,3A,4C,5A),(1E,2A,3A,4C,5B),(1E,2A,3A,4C,5C),(1E,2A,3A,4C,5D),(1E,2A,3A,4D,5A),(1E,2A,3A,4D,5B),(1E,2A,3A,4D,5C),(1E,2A,3A,4D,5D),(1E,2A,3B,4A,5A),(1E,2A,3B,4A,5B),(1E,2A,3B,4A,5C),(1E,2A,3B,4A,5D),(1E,2A,3B,4B,5A),(1E,2A,3B,4B,5B),(1E,2A,3B,4B,5C),(1E,2A,3B,4B,5D),(1E,2A,3B,4C,5A),(1E,2A,3B,4C,5B),(1E,2A,3B,4C,5C),(1E,2A,3B,4C,5D),(1E,2A,3B,4D,5A),(1E,2A,3B,4D,5B),(1E,2A,3B,4D,5C),(1E,2A,3B,4D,5D),(1E,2A,3C,4A,5A),(1E,2A,3C,4A,5B),(1E,2A,3C,4A,5C),(1E,2A,3C,4A,5D),(1E,2A,3C,4B,5A),(1E,2A,3C,4B,5B),(1E,2A,3C,4B,5C),(1E,2A,3C,4B,5D),(1E,2A,3C,4C,5A),(1E,2A,3C,4C,5B),(1E,2A,3C,4C,5C),(1E,2A,3C,4C,5D),(1E,2A,3C,4D,5A),(1E,2A,3C,4D,5B),(1E,2A,3C,4D,5C),(1E,2A,3C,4D,5D),(1E,2A,3D,4A,5A),(1E,2A,3D,4A,5B),(1E,2A,3D,4A,5C),(1E,2A,3D,4A,5D),(1E,2A,3D,4B,5A),(1E,2A,3D,4B,5B),(1E,2A,3D,4B,5C),(1E,2A,3D,4B,5D),(1E,2A,3D,4C,5A),(1E,2A,3D,4C,5B),(1E,2A,3D,4C,5C),(1E,2A,3D,4C,5D),(1E,2A,3D,4D,5A),(1E,2A,3D,4D,5B),(1E,2A,3D,4D,5C),(1E,2A,3D,4D,5D),(1E,2A,3E,4A,5A),(1E,2A,3E,4A,5B),(1E,2A,3E,4A,5C),(1E,2A,3E,4A,5D),(1E,2A,3E,4B,5A),(1E,2A,3E,4B,5B),(1E,2A,3E,4B,5C),(1E,2A,3E,4B,5D),(1E,2A,3E,4C,5A),(1E,2A,3E,4C,5B),(1E,2A,3E,4C,5C),(1E,2A,3E,4C,5D),(1E,2A,3E,4D,5A),(1E,2A,3E,4D,5B),(1E,2A,3E,4D,5C),(1E,2A,3E,4D,5D),(1E,2A,3F,4A,5A),(1E,2A,3F,4A,5B),(1E,2A,3F,4A,5C),(1E,2A,3F,4A,5D),(1E,2A,3F,4B,5A),(1E,2A,3F,4B,5B),(1E,2A,3F,4B,5C),(1

E,2A,3F,4B,5D),(1E,2A,3F,4C,5A),(1E,2A,3F,4C,5B),(1E,2A,3F,4C,5C),(1E,2A,3F,4C,5D),(1E,2A,3F,4D,5A),(1E,2A,3F,4D,5B),(1E,2A,3F,4D,5C),(1E,2A,3F,4D,5D),(1E,2B,3A,4A,5A),(1E,2B,3A,4A,5B),(1E,2B,3A,4A,5C),(1E,2B,3A,4A,5D),(1E,2B,3A,4B,5A),(1E,2B,3A,4B,5B),(1E,2B,3A,4B,5C),(1E,2B,3A,4B,5D),(1E,2B,3A,4C,5A),(1E,2B,3A,4C,5B),(1E,2B,3A,4C,5C),(1E,2B,3A,4C,5D),(1E,2B,3A,4D,5A),(1E,2B,3A,4D,5B),(1E,2B,3A,4D,5C),(1E,2B,3A,4D,5D),(1E,2B,3B,4A,5A),(1E,2B,3B,4A,5B),(1E,2B,3B,4A,5C),(1E,2B,3B,4A,5D),(1E,2B,3B,4B,5A),(1E,2B,3B,4B,5B),(1E,2B,3B,4B,5C),(1E,2B,3B,4B,5D),(1E,2B,3B,4C,5A),(1E,2B,3B,4C,5B),(1E,2B,3B,4C,5C),(1E,2B,3B,4C,5D),(1E,2B,3B,4D,5A),(1E,2B,3B,4D,5B),(1E,2B,3B,4D,5C),(1E,2B,3B,4D,5D),(1E,2B,3C,4A,5A),(1E,2B,3C,4A,5B),(1E,2B,3C,4A,5C),(1E,2B,3C,4A,5D),(1E,2B,3C,4B,5A),(1E,2B,3C,4B,5B),(1E,2B,3C,4B,5C),(1E,2B,3C,4B,5D),(1E,2B,3C,4C,5A),(1E,2B,3C,4C,5B),(1E,2B,3C,4C,5C),(1E,2B,3C,4C,5D),(1E,2B,3C,4D,5A),(1E,2B,3C,4D,5B),(1E,2B,3C,4D,5C),(1E,2B,3C,4D,5D),(1E,2B,3D,4A,5A),(1E,2B,3D,4A,5B),(1E,2B,3D,4A,5C),(1E,2B,3D,4A,5D),(1E,2B,3D,4B,5A),(1E,2B,3D,4B,5B),(1E,2B,3D,4B,5C),(1E,2B,3D,4B,5D),(1E,2B,3D,4C,5A),(1E,2B,3D,4C,5B),(1E,2B,3D,4C,5C),(1E,2B,3D,4C,5D),(1E,2B,3D,4D,5A),(1E,2B,3D,4D,5B),(1E,2B,3D,4D,5C),(1E,2B,3D,4D,5D),(1E,2B,3E,4A,5A),(1E,2B,3E,4A,5B),(1E,2B,3E,4A,5C),(1E,2B,3E,4A,5D),(1E,2B,3E,4B,5A),(1E,2B,3E,4B,5B),(1E,2B,3E,4B,5C),(1E,2B,3E,4B,5D),(1E,2B,3E,4C,5A),(1E,2B,3E,4C,5B),(1E,2B,3E,4C,5C),(1E,2B,3E,4C,5D),(1E,2B,3E,4D,5A),(1E,2B,3E,4D,5B),(1E,2B,3E,4D,5C),(1E,2B,3E,4D,5D),(1E,2B,3F,4A,5A),(1E,2B,3F,4A,5B),(1E,2B,3F,4A,5C),(1E,2B,3F,4A,5D),(1E,2B,3F,4B,5A),(1E,2B,3F,4B,5B),(1E,2B,3F,4B,5C),(1E,2B,3F,4B,5D),(1E,2B,3F,4C,5A),(1E,2B,3F,4C,5B),(1E,2B,3F,4C,5C),(1E,2B,3F,4C,5D),(1E,2B,3F,4D,5A),(1E,2B,3F,4D,5B),(1E,2B,3F,4D,5C),(1E,2B,3F,4D,5D),(1E,2C,3A,4A,5A),(1E,2C,3A,4A,5B),(1E,2C,3A,4A,5C),(1E,2C,3A,4A,5D),(1E,2C,3A,4B,5A),(1E,2C,3A,4B,5B),(1E,2C,3A,4B,5C),(1E,2C,3A,4B,5D),(1E,2C,3A,4C,5A),(1E,2C,3A,4C,5B),(1E,2C,3A,4C,5C),(1E,2C,3A,4C,5D),(1E,2C,3A,4D,5A),(1E,2C,3A,4D,5B),(1E,2C,3A,4D,5C),(1E,2C,3A,4D,5D),(1E,2C,3B,4A,5A),(1E,2C,3B,4A,5B),(1E,2C,3B,4A,5C),(1E,2C,3B,4A,5D),(1E,2C,3B,4B,5A),(1E,2C,3B,4B,5B),(1E,2C,3B,4B,5C),(1E,2C,3B,4B,5D),(1E,2C,3B,4C,5A),(1E,2C,3B,4C,5B),(1E,2C,3B,4C,5C),(1E,2C,3B,4C,5D),(1E,2C,3B,4D,5A),(1E,2C,3B,4D,5B),(1E,2C,3B,4D,5C),(1E,2C,3B,4D,5D),(1E,2C,3C,4A,5A),(1E,2C,3C,4A,5B),(1E,2C,3C,4A,5C),(1E,2C,3C,4A,5D),(1E,2C,3C,4B,5A),(1E,2C,3C,4B,5B),(1E,2C,3C,4B,5C),(1E,2C,3C,4B,5D),(1E,2C,3C,4C,5A),(1E,2C,3C,4C,5B),(1E,2C,3C,4C,5C),(1E,2C,3C,4C,5D),(1E,

2C,3C,4D,5A),(1E,2C,3C,4D,5B),(1E,2C,3C,4D,5C),(1E,2C,3C,4D,5D),(1E,2C,3D,4A,5A),(1E,2C,3D,4A,5B),(1E,2C,3D,4A,5C),(1E,2C,3D,4A,5D),(1E,2C,3D,4B,5A),(1E,2C,3D,4B,5B),(1E,2C,3D,4B,5C),(1E,2C,3D,4B,5D),(1E,2C,3D,4C,5A),(1E,2C,3D,4C,5B),(1E,2C,3D,4C,5C),(1E,2C,3D,4C,5D),(1E,2C,3D,4D,5A),(1E,2C,3D,4D,5B),(1E,2C,3D,4D,5C),(1E,2C,3D,4D,5D),(1E,2C,3E,4A,5A),(1E,2C,3E,4A,5B),(1E,2C,3E,4A,5C),(1E,2C,3E,4A,5D),(1E,2C,3E,4B,5A),(1E,2C,3E,4B,5B),(1E,2C,3E,4B,5C),(1E,2C,3E,4B,5D),(1E,2C,3E,4C,5A),(1E,2C,3E,4C,5B),(1E,2C,3E,4C,5C),(1E,2C,3E,4C,5D),(1E,2C,3E,4D,5A),(1E,2C,3E,4D,5B),(1E,2C,3E,4D,5C),(1E,2C,3E,4D,5D),(1E,2C,3F,4A,5A),(1E,2C,3F,4A,5B),(1E,2C,3F,4A,5C),(1E,2C,3F,4A,5D),(1E,2C,3F,4B,5A),(1E,2C,3F,4B,5B),(1E,2C,3F,4B,5C),(1E,2C,3F,4B,5D),(1E,2C,3F,4C,5A),(1E,2C,3F,4C,5B),(1E,2C,3F,4C,5C),(1E,2C,3F,4C,5D),(1E,2C,3F,4D,5A),(1E,2C,3F,4D,5B),(1E,2C,3F,4D,5C),(1E,2C,3F,4D,5D),(1E,2D,3A,4A,5A),(1E,2D,3A,4A,5B),(1E,2D,3A,4A,5C),(1E,2D,3A,4A,5D),(1E,2D,3A,4B,5A),(1E,2D,3A,4B,5B),(1E,2D,3A,4B,5C),(1E,2D,3A,4B,5D),(1E,2D,3A,4C,5A),(1E,2D,3A,4C,5B),(1E,2D,3A,4C,5C),(1E,2D,3A,4C,5D),(1E,2D,3A,4D,5A),(1E,2D,3A,4D,5B),(1E,2D,3A,4D,5C),(1E,2D,3A,4D,5D),(1E,2D,3B,4A,5A),(1E,2D,3B,4A,5B),(1E,2D,3B,4A,5C),(1E,2D,3B,4A,5D),(1E,2D,3B,4B,5A),(1E,2D,3B,4B,5B),(1E,2D,3B,4B,5C),(1E,2D,3B,4B,5D),(1E,2D,3B,4C,5A),(1E,2D,3B,4C,5B),(1E,2D,3B,4C,5C),(1E,2D,3B,4C,5D),(1E,2D,3B,4D,5A),(1E,2D,3B,4D,5B),(1E,2D,3B,4D,5C),(1E,2D,3B,4D,5D),(1E,2D,3C,4A,5A),(1E,2D,3C,4A,5B),(1E,2D,3C,4A,5C),(1E,2D,3C,4A,5D),(1E,2D,3C,4B,5A),(1E,2D,3C,4B,5B),(1E,2D,3C,4B,5C),(1E,2D,3C,4B,5D),(1E,2D,3C,4C,5A),(1E,2D,3C,4C,5B),(1E,2D,3C,4C,5C),(1E,2D,3C,4C,5D),(1E,2D,3C,4D,5A),(1E,2D,3C,4D,5B),(1E,2D,3C,4D,5C),(1E,2D,3C,4D,5D),(1E,2D,3D,4A,5A),(1E,2D,3D,4A,5B),(1E,2D,3D,4A,5C),(1E,2D,3D,4A,5D),(1E,2D,3D,4B,5A),(1E,2D,3D,4B,5B),(1E,2D,3D,4B,5C),(1E,2D,3D,4B,5D),(1E,2D,3D,4C,5A),(1E,2D,3D,4C,5B),(1E,2D,3D,4C,5C),(1E,2D,3D,4C,5D),(1E,2D,3D,4D,5A),(1E,2D,3D,4D,5B),(1E,2D,3D,4D,5C),(1E,2D,3D,4D,5D),(1E,2D,3E,4A,5A),(1E,2D,3E,4A,5B),(1E,2D,3E,4A,5C),(1E,2D,3E,4A,5D),(1E,2D,3E,4B,5A),(1E,2D,3E,4B,5B),(1E,2D,3E,4B,5C),(1E,2D,3E,4B,5D),(1E,2D,3E,4C,5A),(1E,2D,3E,4C,5B),(1E,2D,3E,4C,5C),(1E,2D,3E,4C,5D),(1E,2D,3E,4D,5A),(1E,2D,3E,4D,5B),(1E,2D,3E,4D,5C),(1E,2D,3E,4D,5D),(1E,2D,3F,4A,5A),(1E,2D,3F,4A,5B),(1E,2D,3F,4A,5C),(1E,2D,3F,4A,5D),(1E,2D,3F,4B,5A),(1E,2D,3F,4B,5B),(1E,2D,3F,4B,5C),(1E,2D,3F,4B,5D),(1E,2D,3F,4C,5A),(1E,2D,3F,4C,5B),(1E,2D,3F,4C,5C),(1E,2D,3F,4C,5D),(1E,2D,3F,4D,5A),(1E,2D,3F,4D,5B),(1E,2D,3F,4D,5C),(1E,2D,3F,4D,5D),(1E,2E,3A

,4A,5A),(1E,2E,3A,4A,5B),(1E,2E,3A,4A,5C),(1E,2E,3A,4A,5D),(1E,2E,3A,4B,5A),(1E,2E,3A,4B,5B),(1E,2E,3A,4B,5C),(1E,2E,3A,4B,5D),(1E,2E,3A,4C,5A),(1E,2E,3A,4C,5B),(1E,2E,3A,4C,5C),(1E,2E,3A,4C,5D),(1E,2E,3A,4D,5A),(1E,2E,3A,4D,5B),(1E,2E,3A,4D,5C),(1E,2E,3A,4D,5D),(1E,2E,3B,4A,5A),(1E,2E,3B,4A,5B),(1E,2E,3B,4A,5C),(1E,2E,3B,4A,5D),(1E,2E,3B,4B,5A),(1E,2E,3B,4B,5B),(1E,2E,3B,4B,5C),(1E,2E,3B,4B,5D),(1E,2E,3B,4C,5A),(1E,2E,3B,4C,5B),(1E,2E,3B,4C,5C),(1E,2E,3B,4C,5D),(1E,2E,3B,4D,5A),(1E,2E,3B,4D,5B),(1E,2E,3B,4D,5C),(1E,2E,3B,4D,5D),(1E,2E,3C,4A,5A),(1E,2E,3C,4A,5B),(1E,2E,3C,4A,5C),(1E,2E,3C,4A,5D),(1E,2E,3C,4B,5A),(1E,2E,3C,4B,5B),(1E,2E,3C,4B,5C),(1E,2E,3C,4B,5D),(1E,2E,3C,4C,5A),(1E,2E,3C,4C,5B),(1E,2E,3C,4C,5C),(1E,2E,3C,4C,5D),(1E,2E,3C,4D,5A),(1E,2E,3C,4D,5B),(1E,2E,3C,4D,5C),(1E,2E,3C,4D,5D),(1E,2E,3D,4A,5A),(1E,2E,3D,4A,5B),(1E,2E,3D,4A,5C),(1E,2E,3D,4A,5D),(1E,2E,3D,4B,5A),(1E,2E,3D,4B,5B),(1E,2E,3D,4B,5C),(1E,2E,3D,4B,5D),(1E,2E,3D,4C,5A),(1E,2E,3D,4C,5B),(1E,2E,3D,4C,5C),(1E,2E,3D,4C,5D),(1E,2E,3D,4D,5A),(1E,2E,3D,4D,5B),(1E,2E,3D,4D,5C),(1E,2E,3D,4D,5D),(1E,2E,3E,4A,5A),(1E,2E,3E,4A,5B),(1E,2E,3E,4A,5C),(1E,2E,3E,4A,5D),(1E,2E,3E,4B,5A),(1E,2E,3E,4B,5B),(1E,2E,3E,4B,5C),(1E,2E,3E,4B,5D),(1E,2E,3E,4C,5A),(1E,2E,3E,4C,5B),(1E,2E,3E,4C,5C),(1E,2E,3E,4C,5D),(1E,2E,3E,4D,5A),(1E,2E,3E,4D,5B),(1E,2E,3E,4D,5C),(1E,2E,3E,4D,5D),(1E,2E,3F,4A,5A),(1E,2E,3F,4A,5B),(1E,2E,3F,4A,5C),(1E,2E,3F,4A,5D),(1E,2E,3F,4B,5A),(1E,2E,3F,4B,5B),(1E,2E,3F,4B,5C),(1E,2E,3F,4B,5D),(1E,2E,3F,4C,5A),(1E,2E,3F,4C,5B),(1E,2E,3F,4C,5C),(1E,2E,3F,4C,5D),(1E,2E,3F,4D,5A),(1E,2E,3F,4D,5B),(1E,2E,3F,4D,5C),(1E,2E,3F,4D,5D)

y (R^1,R^2,R^3,R^4,R^5)=(1A,2A,3A,4A,5A) es el compuesto en el cual R^1 es 1A, R^2 es 2A, R^3 es 3A, R^4 es 4A y R^5 es 5A. Las otras combinaciones son las mismas.

Ejemplo experimental1

Las actividades inhibidoras contra la integrasa de los compuestos de la presente invención han sido determinadas mediante el ensayo descrito a continuación

(1) Preparación de las soluciones de DNA.

El sustrato DNA y el DNA objetivo, dichas secuencias son indicadas a continuación, fueron sintetizadas por Amersham Pharmacia Biotech y disueltas en solución amortiguadora KTE (composición: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl (pH 7.6)) a concentración de 2 pmol/μl y 5 pmol/μl, respectivamente. Las soluciones se anillaron con cada complemento mediante enfriamiento moderado después de calentamiento.

(Sustrato DNA)

5'- Biotina-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(DNA Objetivo)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) Cálculos del porcentaje de las inhibiciones (Los valores IC_{50} de los compuestos probados)

Se disolvió la Estreptavidina, obtenida de Laboratorios Vector, en solución amortiguadora de carbonato 0.1 M (composición: 90 mM Na_2CO_3, 10 mM $NaHCO_3$) a concentración de 40 μg/ml. Después de recubrir cada pozo de las cajas de microtíltulo (obtenidas de NUNC) con 50 μl de la solución anterior, a 4 °C durante la noche, se lavó cada pozo dos veces con PBS (composición: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na_2HPO_4, 0.14 mM KH_2PO_4) y se bloquearon con 300 μl de 1% leche descremada en PBS por 30 min. Adicionalmente, se lavó cada pozo dos veces con PBS y se adicionó 50 μl solución de substrato DNA (2 pmol/μl). Las cajas de microtítulos se mantuvieron a temperatura ambiente por 30 min. Luego, cada pozo se lavó dos veces con PBS y una H_2O.

De manera subsiguiente, en cada pozo anteriormente preparado se adicionó 45 µl de solución amortiguadora de reacción preparada a partir de 12 µl de la solución amortiguadora (composición: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM $MnCl_2$, 50 mM 2-mercaptoetanol, 25% glicerol, 500 µg/ml albumina de suero bovino –fracción V), 1 µl de DNA objetivo (5 pmol/µl), y 32 µl de agua destilada. Adicionalmente, se mezclaron con la solución amortiguadora anterior 6 µl de cada compuesto a probar en DMSO o DMSO para el control positivo (PC), luego se adicionó 9 µl de una solución de integrasa (30 pmol) y se mezcló bien. Se adicionó en el pozo de control negativo (NC) 9 µl de dilución de integrasa en solución amortiguadora (composición: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM glutamato de potasio, 1 mM EDTA, 0.1 % NP-40, 20 % glicerol, 1 mM DTT, 4 M urea).

Se incubaron las cajas de microtítulos a 30 °C por 1. Se retiró la solución de reacción y cada pozo se lavó dos veces con PBS. De manera subsiguiente, cada pozo de las cajas de microtítulos se llenó con 100 µl de anticuerpo de anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (Fragmento de Fab: de oveja obtenido de Boehringer) e incubado a 30 °C por 1 hora. Luego, se lavó cada pozo dos veces con 0.05 % Tween20 en PBS y una con PBS. Subsiguiente, se adicionó a cada pozo 150 µl de solución amortiguadora de reacción de fosfatasa alcalina (composición: 10 mM *p*-Nitrofenilfosfato (obtenido de Laboratorios Vector), 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-HCl (pH 9.5)). Se incubaron las cajas de microtítulos a 30 °C por 2 horas y se completó la reacción mediante la adición de 50 µl de solución de NaOH 1 N. Se midió la Desidad Optica (OD) a 405 nm de cada pozo y se determinó el porcentaje de inhibición mediante la siguiente expresión.

El porcentaje de inhibición (%) = 100[1-{(C abs.- NC abs.) / (PC abs.- NC abs.)}]

C abs; la OD del pozo

NC abs: la OD del control negativo (NC)

PC abs: la OD del control positivo (PC)

Cuando el porcentaje de inhibición (%) es X % a la concentración de x μg/ml y el porcentaje de inhibición (%) es Y % a la concentración de y μg/ml, uno del cual es más que el 50% y el otro es menos que el 50 %, se puede determinar el IC_{50} mediante la siguiente expresión.

$$IC_{50}(\mu g/ml) = x-\{(X-50)(x-y)/(X-Y)\}$$

Los valores de IC_{50}, la concentración de los compuestos al 50 % de inhibición, se muestran en la siguiente Tabla 1. El número de compuesto en la Tabla 1 es el mismo número de compuesto del ejemplo anterior.

Tabla 1

Compuesto No.	IC_{50} (μg/ml)
I-1	0.540
I-6	0.444
I-20	0.760
I-27	0.190
I-35	0.240
I-37	0.550
I-63	0.420
I-65	0.11
I-67	0.22

Los compuestos de la presente invención excepto los anteriores compuestos tuvieron las mismas o mayores actividades inhibidoras de integrasa.

Y los compuestos de la presente invención tienen alta estabilidad frente al metabolismo y son agentes inhibidores superiores contra la integrasa.

Ejemplo de formulación

Se hace notar que los siguientes ejemplos de formulación 1 a 8 sólo son ilustración, pero no se intenta limitar el alcance de la invención. El término "ingrediente activo" significa los compuestos de la presente invención, los tautomeros, profármacos de la misma, sus sales farmaceuticamente aceptables, o sus solvatos.

Ejemplo de formulación 1

Se prepararon cápsulas de gelatina dura utilizando los siguientes ingredientes:

	Dosis (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

Ejemplo de formulación 2

Se preparó una tableta utilizando los siguientes:

	Dosis (mg/tableta)
Ingrediente activo	250
Celulosa, microcrystales	400
Dióxido de silicio,	10
ácido esteárico fumante	5
Total	665 mg

Los componentes se mezclaron y comprimieron para formar tabletas cada una de 665 mg de peso

Ejemplo de formulación 3

Se preparó una solución en aerosol que contiene los siguientes componentes:

	Peso
Ingrediente activo	0.25
Etanol	25.75
Propelante 22 (clorodifluorometano)	74.00
Total	100.00

El Ingrediente activo se mezcló etanol y el agregado en polvo se adicionó a una porción del propelante 22, se enfrió a -33 °C y se transfirió a un dispositivo de llenado. Luego, la cantidad requerida es alimentada a un contenedor de acero inoxidable y diluida con el resto del propelante. Luego las unidades de válvulas son ajustadas al contenedor.

Ejemplo de formulación 4

Se hicieron tabletas, cada una contiene 60 mg del ingrediente activo, como sigue.

Ingrediente activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcistalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como solución en agua al 10%)	4 mg
Almidón de carboximetilo sódico	4.5 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

El ingrediente activo, almidón, y la celulosa se pasaron a través de un tamiz de malla U.S No. 45, y se mezcló completamente. La solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona se mezcló con el polvo resultante, y el agregado en polvo luego se pasó a través de un tamiz de malla U.S. No. 14. los gránulos entonces producidos se secaron a 50°C y se pasaron a través de un tamiz de malla U.S No. 18. El almidón de carboximetilo sódico, el estearato de magnesio, y el talco, se pasaron previamente a través de un tamiz de malla U.S

No. 60, y luego son adicionados a los gránulos que después de mezclarse se comprimieron en una máquina para tabletas para producir tabletas cada una de 150 mg de peso.

Ejemplo de formulación 5

Se hicieron cápsulas, cada una contiene 80 mg del ingrediente activo, como sigue

Ingrediente activo	80 mg
Almidón	59 mg
Célulosa microcristalina	59 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	200 mg

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón, y estearato de magnesio se mezclaron y se pasaron a través de un tamiz U.S. No. 45, y se rellenó dentro de cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Ejemplo de formulación 6

Se hicieron supositorios, cada uno contenía 225 mg del ingrediente activo, como sigue:

Ingrediente activo	225 mg
Acidos glicéridos grasos	2000 mg
Total	2225 mg

El ingrediente activo se pasó a través de un tamiz de malla U.S. No. 60 y se suspendió en ácidos glicéridos grasos previamente fundidos, empleando el mínimo necesario de calor. Luego, la mezcla se virtió en un molde para supositorio de capacidad nominal de 2 g y se dejó enfriar.

Ejemplo de formulación 7

Se hicieron suspensiones, cada una contiene 50 mg de ingrediente activo, como sigue:

ingrediente activo	50 mg
Celulosa de carboximetilo sódico	50 mg
Jarabe	1.25 ml
Sólución de ácido benzoico	0.10 ml
Saborizante	q.v.
Color	q.v.
Agua purificada hasta total	5 ml

El ingrediente activo se pasó a través de un tamiz de malla U.S. No. 45, y se mezcló con celulosa de carboximetilo sódico y jarabe para formar una pasta suave. Se diluyó el ácido benzóico, el saborizante y color con una porción de agua, con agitación. Luego, se adicionó suficiente agua para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 8

Se puede preparar una formulación intravenosa como sigue

Ingrediente activo	100 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

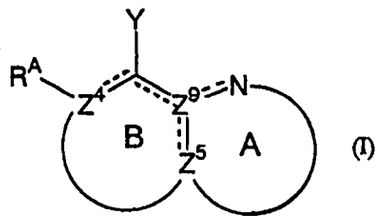
La solución de los ingredientes anteriores es generalmente administrado de manera intravenosa a un sujeto a una velocidad de 1 ml por minuto.

Aplicación industrial

Los compuestos de la presente invención tienen actividades inhibidoras contra la integrasa y son eficaces para el tratamiento del SIDA como un agente antiviral y como un agente anti-VIH.

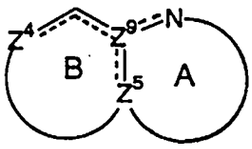
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

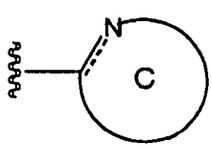
(en donde



es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno (el anillo A un heterociclo que contiene nitrógeno; el anillo B es un anillo de carbono o heterociclo; Z^4, Z^5 y Z^9 cada uno es independientemente átomo de carbono o átomo de nitrógeno);

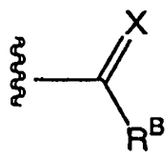
Y es hidroxi, mercapto o amino;

R^A es un grupo de la fórmula:



(en donde el anillo C es un heteroarilo que contiene nitrógeno)

o un grupo de la fórmula:

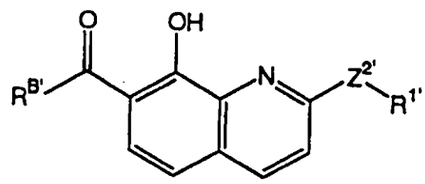


(en donde X es átomo de oxígeno, átomo de azufre o NH; R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución);

y al menos uno del anillo A, el anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula : $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 cada uno es independientemente un enlace, alquileno opcionalmente sustituido o alquenileo opcionalmente sustituido; Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido , -CH(OH)-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO_2NR^2-$, $-NR^2SO_2-$, -O-, $-NR^2-$, $-NR^2CO-$, $-CONR^2-$, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- o -CO-; R^2 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.);

y el anillo A, el anillo B o R^A es opcionalmente sustituido con uno a seis grupo(s) seleccionado del grupo A de sustitución en cualquier posición excepto

para la posición en la cual el grupo mostrado por la fórmula mencionada anteriormente :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado como en el anterior.) es sustituido, cada línea interrumpida cercana muestra simultáneamente la presencia o ausencia de un enlace, muestra la presencia de un enlace, proporciona un compuesto de la fórmula:



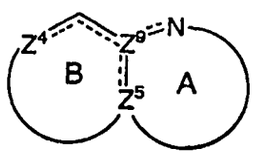
(en donde $R^{B'}$ es hidroxi o alcoxilo, $Z^{2'}$ es alquileno o alquenileno, $R^{1'}$ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), son excluidos bencil-5-bencil-7-acetil-8-hidroxiquinolina y 5-fenil-7-acetil-8-hidroxiquinolina.

El grupo A de sustitución es halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxialquilo, nitro, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, alquitioalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, oxo, tioxo, alquilendioxilo, alquileno, alquenileno, nitroso, azida, amidino, guanidino, ciano, isociano, mercapto , carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, sulfoamino, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, hidrazino, morfolino, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido,

ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo, opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsufonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsufonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilsulfonio opcionalmente sustituido), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

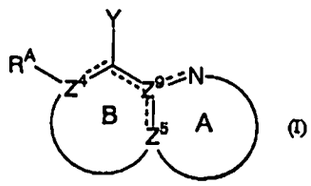
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde un átomo de nitrógeno cercano Z^9 sobre el anillo A se enlaza a un átomo cercano con un doble enlace y a otro átomo cercano con un enlace sencillo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



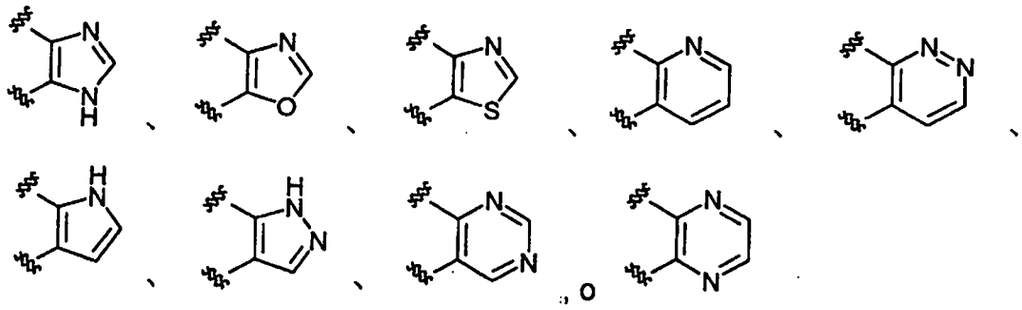
(en donde el anillo A, el anillo B, Z^4, Z^5 y Z^9 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1) es un heterociclo condensado que contiene nitrógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación1 (en donde al menos uno del anillo A, el anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde el anillo A de

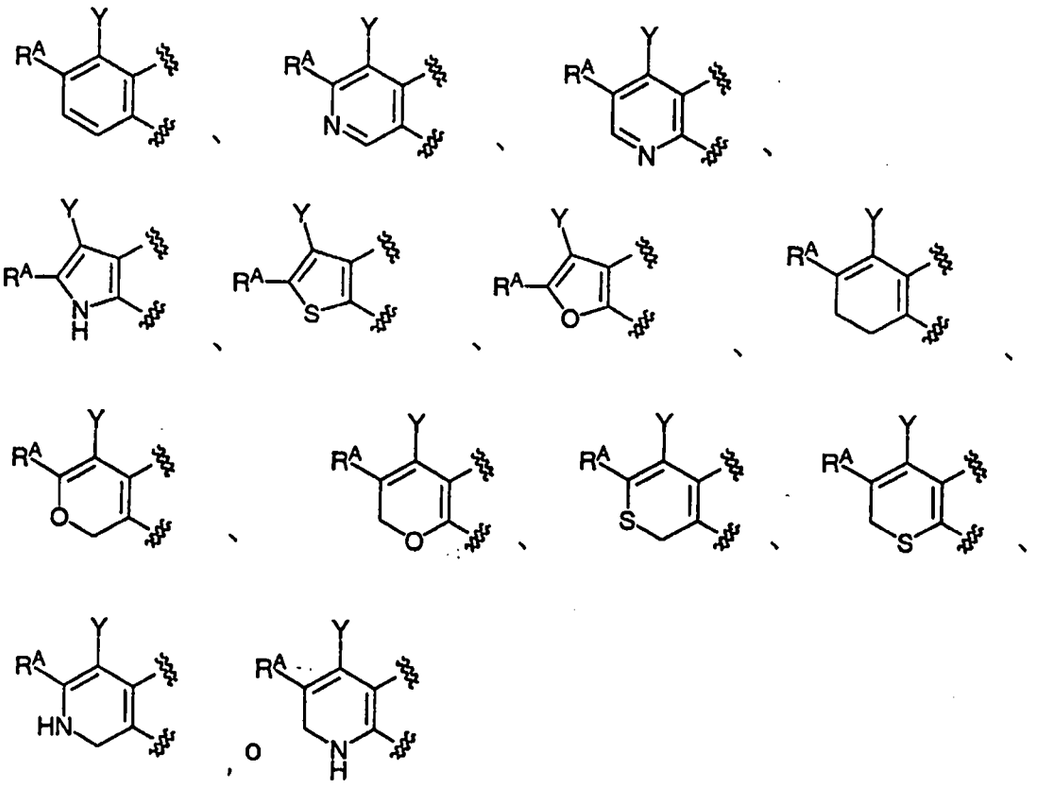


(I)

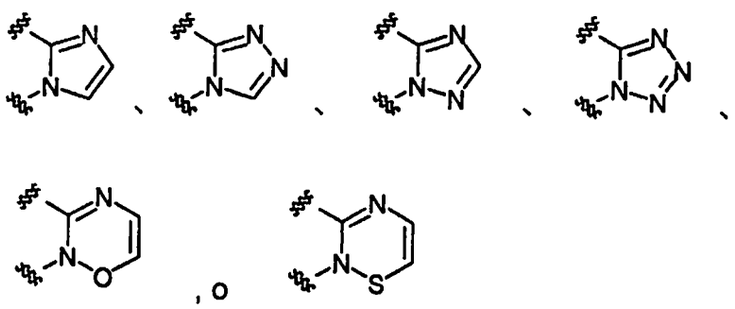
(en donde Z^4, Z^5, Z^9, Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1) es la fórmula:



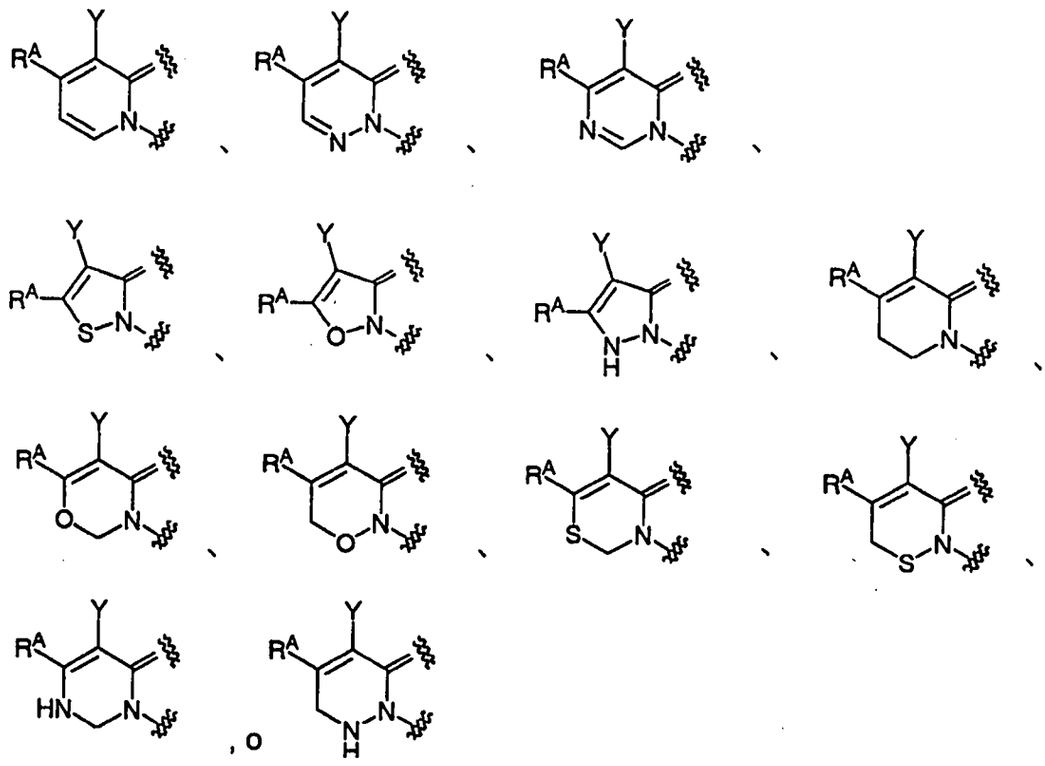
y el anillo B es la fórmula:



(en donde Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1) o el anillo A es la fórmula:

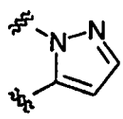


y el anillo B es la fórmula:

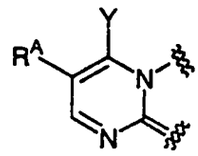


(en donde Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1) o

el anillo A es la fórmula:

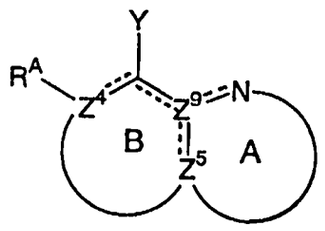


y el anillo B es la fórmula:



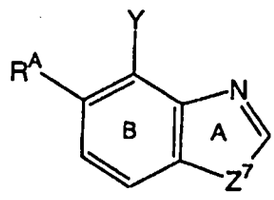
(en donde Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, (en donde al menos uno del anillo A, el anillo B y R^A es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde



(I)

(en donde Z^4, Z^5, Z^9, Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1) es la fórmula:



(en donde Y y R^A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1); Z^7 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,-CH=CH- o NH), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde un grupo seleccionado del grupo A de sustitución es halógeno, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxialquilo, nitro, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido , alquinilo,

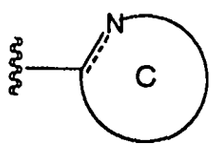
alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alquiltio, alquitioalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, oxo, alquilendioxilo, alquileno, alquenileno, azida, ciano, mercapto , carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, sulfoamino, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, aralquiloxilo opcionalmente sustituido, heteroaralquiloxilo opcionalmente sustituido, aralquiltio opcionalmente sustituido, heteroaralquiltio opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariltioalquilo opcionalmente sustituido, heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde un grupo seleccionado del grupo A de sustitución es halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, hidroxi, alquenilo opcionalmente sustituido, amino

opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o ariloxialquilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1 es un enlace o alquileno; Z^3 es un enlace; Z^2 es alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno, -S- o -O-; R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R^A es la fórmula:



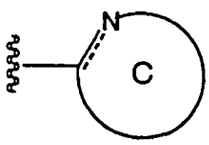
(en donde el anillo C tiene el mismo significado como en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde un átomo cercano al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y al otro átomo

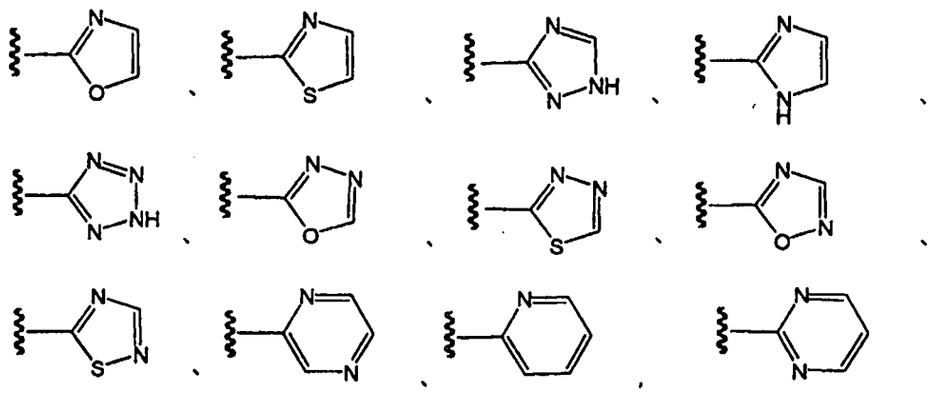
cercano con un enlace sencillo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde un átomo cercano al átomo en la posición que enlaza sobre el anillo C es átomo de nitrógeno que se enlaza al átomo cercano con un doble enlace y al otro átomo cercano con un enlace sencillo, y otro átomo cercano al átomo en la posición que enlaza es un heteroátomo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, (en donde al menos uno del anillo A, el anillo B y el anillo C es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde la fórmula:



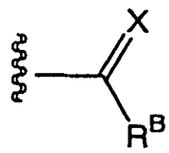
(en donde el anillo C tiene el mismo significado que en la reivindicación 1) es la fórmula:



un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones reivindicaciones 9 a 12, en donde el anillo C es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 (en donde al menos uno del anillo A, el anillo B y R^B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde R^A es la fórmula:



(en donde X y R^B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

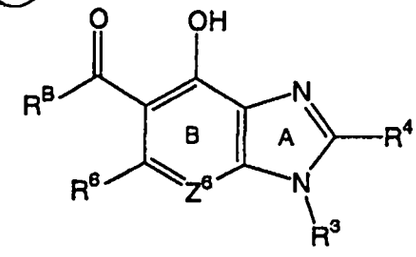
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, (en donde al menos uno del anillo A, el anillo B o R^B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), y las otras partes son opcionalmente sustituidas con grupos seleccionados del grupo A de sustitución), en donde X es átomo de oxígeno,

R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicación 14 o 15 en donde R^B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde el anillo A o el anillo B es sustituido con un grupo de la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación1 que es la fórmula:

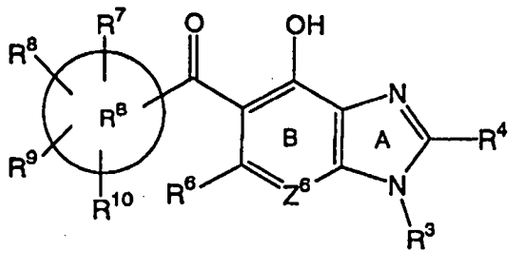


(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^6 es $=C(-R^5)-$ o $=N-$, al menos uno de R^3 a R^6 es la fórmula $:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1),

los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroarilo o arilo, Z^6 es $=C(-R^5)-$, al menos uno de R^3 a R^6 es la fórmula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es un enlace, alquileno o alquenileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

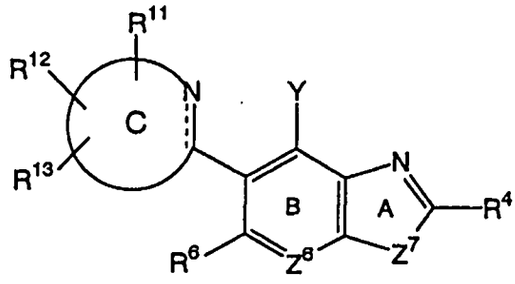
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación1 que es la fórmula:



(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^6 es $=C(-R^5)-$ o $=N-$, al menos uno de R^3 a R^{10} es la fórmula $:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^B es heteroarilo, Z^6 es =C(-R^5)-, al menos uno de R^3 a R^{10} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces, Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación1 que es la fórmula:

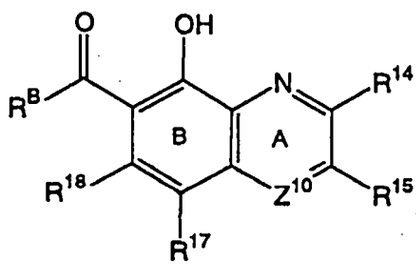


(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Y es hidroxi o mercapto , Z^6 es =C(-R^5)-, o =N-, Z^7 es -N(-R^3)-, -S- o -O-, al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, oxazol-2-il, tiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-triazol-3-il, imidazol-2-il o pirimidin-2-il, Z^6 es =C(-R^5)-, o =N-, Z^7 es -N(-R^3)-, -S- o -O-, al menos uno de R^3 a R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 es

un enlace o alquileno, Z^2 es un enlace, alquileno opcionalmente sustituido con arilo, alquenileno, -O- o -NH-, Z^3 es un enlace, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida), heteroarilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida) o cicloalquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son halógeno, alcoxilocarbonilo, carboxilo, alcoxilo, hidroxi, carbamoilo opcionalmente sustituido (el sustituyente es alquilo), alqueniloxilo y/o ftalamida), aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, amino opcionalmente sustituido con acilo o alquilotio, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula:



(en donde R^B es hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo A de sustitución, Z^{10} es -C(-R^{16})= o –N=, al menos uno de R^{14} a R^{18} es la fórmula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación

1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^{15} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1, Z^2, Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicaoión 1), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido, alquilo, cicloalquilo o arilo, al menos uno de R^{14} a R^{18} es la fórmula: -Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo y/o carboxilo), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo y/o carboxilo), arilo, aralquilo opcionalmente sustituido con halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo , un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

28/ Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, uno de R^{15} y R^{16} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), el otro es hidrógeno, alquilo o halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxilalquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxilocarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo , R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

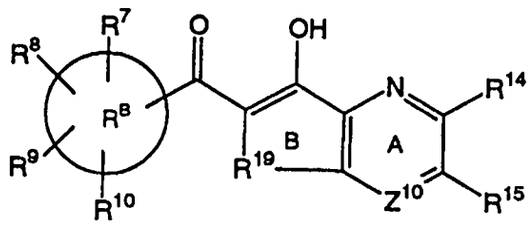
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^B es hidroxi, alcoxilo, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilo y/o amino opcionalmente sustituido), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o amino opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alcoxilo), R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo , halógeno, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o amino opcionalmente sustituido, R^{15} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), R^{16}, R^{17} y R^{18} cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo, carboxilo, alcoxilo, amino opcionalmente sustituido y/o carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo y/o alquileno)), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilcarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, alquileno, alcoxilalquilo, aralquilo, arilo y/o heteroarilo), alcoxilocarbonilo, carboxilo, alcoxilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano o formilo , un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^B es hidroxi o alcoxilo, R^{14} es hidrógeno, alquilo, halógeno, uno de R^{15} y R^{16} es la fórmula :-

Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), el otro es hidrógeno, alquilo o halógeno, R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilocarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), alquenilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alcoxilocarbonilo, carboxilo y/o carbamoilo opcionalmente sustituido), carbamoilo opcionalmente sustituido, ciano o formilo , R^{18} es hidrógeno, alquilo o halógeno, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^{17} es carbamoilo opcionalmente sustituido, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula:

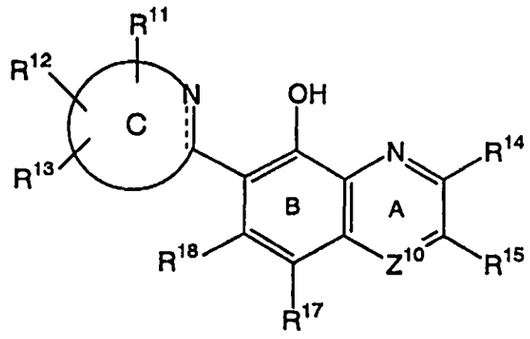


(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, Z^{10} es -C(-R^{16})= o –N=, R^{19} es -O-, -C(-R^{17})=C(-R^{18})- o -CH(-R^{17})-CH(-R^{18})-, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1,Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros

son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde R^B es heteroarilo, al menos uno de R^7 a R^{10} y R^{14} a R^{18} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno o -S-, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula:

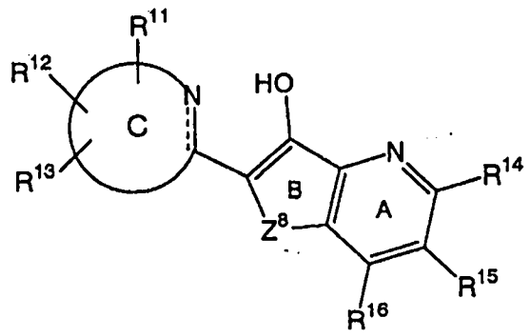


(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Z^{10} es -C(-R^{16})= o –N=, al menos uno de R^{11} a R^{18} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1,Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anillo C es pirimidin-2-il , piridin-2-il , 1,3,4-oxadiazol-2-il , 1,3,4-tiadiazol-2-il , tiazol-2-il o

imidazol-2-il , al menos uno de R^{11} a R^{18} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula:

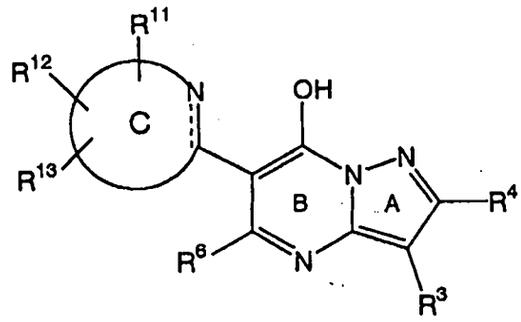


(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno, Z^8 es -O-, -N(-R^{17})- o -S-; al menos uno de R^{11} a R^{17} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1,Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il o 1,3,4-tiadiazol-2-il , Z^8 es -O-, al menos uno de R^{11} a R^{17} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno,

alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

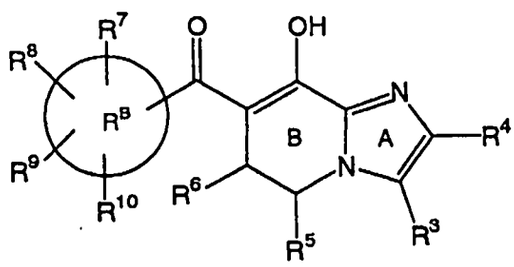
38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula :



(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno y al menos uno de R^3, R^4, R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1,Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el anillo C es 1,3,4-oxadiazol-2-il, al menos uno de R^3,R^4,R^6 y R^{11} a R^{13} es la fórmula:-Z^1-Z^2-Z^3-R^1 (en donde Z^1 y Z^3 son enlaces , Z^2 es alquileno, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes son alquilo, halógeno, alcoxilo, haloalquilo y/o azida)), los otros son hidrógeno, halógeno o alquilo, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la fórmula:



(en donde R^B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo, al menos uno de R^3 a R^{10} es la fórmula :-Z^1-Z^2-Z^3-R^1(en donde Z^1,Z^2,Z^3 y R^1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1), los otros son hidrógeno o grupos seleccionados del grupo A de sustitución), un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

41. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, a un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como el ingrediente activo.

42. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, que es un inhibidor de enzima.

43. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42, que es un ácido nucleico relacionado con el inhibidor de enzima.

44. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43, que es inhibidor de la integrasa del VIH

45. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, que es un agente anti-VIH

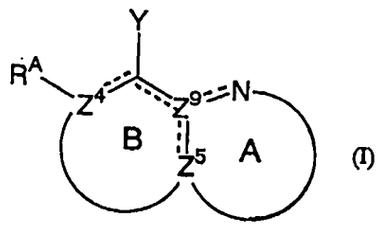
46. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, que es un agente de prevención crítica o un agente terapéutico para el SIDA o complicación relacionada con el SIDA.

47. Una mezcla de agentes anti-VIH que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, en combinación con un inhibidor de transcriptasa reversa y/o un inhibidor de proteasa.

48. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene una actividad que incrementa la actividad anti-VIH de un inhibidor de transcriptasa reversa y/o inhibidor de proteasa.

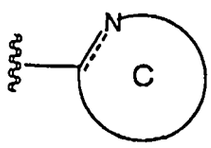
EXTRACTO

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde Z^4, Z^5 y Z^9 cada uno es independientemente átomo de carbono o átomo de nitrógeno; Y es hidroxi, mercapto o amino; R^A es un grupo de la fórmula:



(en donde el anillo C es heteroarilo que contiene nitrógeno) tiene una actividad inhibidora contra la integrasa.

633

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03075504 00000000
Fecha (AMD): 2003-09-01 15:40:29 Folios: 632
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	X	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	X	( )
- Descripción de la invención.	X	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	X	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: ANDREA POSSE

Fecha:

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002年9月12日 (12.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/070486 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 215/28, 215/48, 215/50, 235/10, 235/08, 417/04, 417/06, 413/04, 413/14, 491/04, 491/048, 487/04, 513/04, 495/04, A61K 31/4184, 31/427, 31/4245, 31/422, 31/433, 31/428, 31/437, 31/4709, 31/506, 31/47, 31/4353, 31/519, 31/498, 31/4188, 31/424, 31/429, 31/4375, 31/5025, 31/5383, 31/542, A61P 43/00, 31/12, 31/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01778

(22) 国際出願日: 2002年2月27日 (27.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-057037 2001年3月1日 (01.03.2001) JP
特願2001-243530 2001年8月10日 (10.08.2001) JP
特願2001-395022 2001年12月26日 (26.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 冨士 雅弘 (FUJI,Masahiro) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 三神山 秀勲 (MIKAMIYAMA,Hidenori) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 村井 均 (MURAI,Hitoshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI,Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

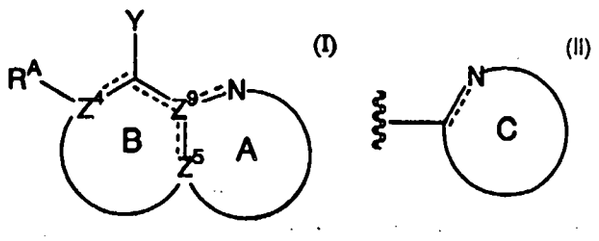
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL COMPOUNDS HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環化合物



(57) Abstract: It is found out that compounds represented by the following general formula (I): (I) wherein Z^4, Z^5 and Z^9 independently represent each carbon or nitrogen; Y represents hydroxy, mercapto or amino; and R^A represents the group of the following general formula: (wherein the ring C is a nitrogen-containing heteroaryl), etc.; have an integrase inhibitory activity.

WO 02/070486 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D215/28, 48, 50, 235/10, 08, 417/04, 06, 403/04, 06, 413/04, 14, 471/04, 405/04, 06, 401/04, 06, 14, 491/04, 048, 487/04, 513/04, 495/04, 498/04, A61K31/4184, 427, 4245, 422, 433, 428, 437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CA(STN), CAOLD(STN), CAPLUS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/45269 A1 (Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)), 15 October, 1998 (15.10.98), Full text & JP 2001-518890 A & FR 2761687 A & EP 975597 A1	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50 9-13,18-23, 32-40
X A	OUALI, Mohammed et al., Modeling of the Inhibition of Retroviral Integrases by Styrylquinoline Derivatives, J.Med.Chem., (2000), Vol.43, No.10, pages 1949 to 1957	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50 9-13,18-23, 32-40

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 May, 2002 (28.05.02)	11 June, 2002 (11.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01778

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZOUHIRI, Fatima et al., Structure-Activity Relationships and Binding Mode of Styrylquinolines as Potent Inhibitors of HIV-1 Integrase and Replication,	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
A	J.Med.Chem., (2000), Vol.43, No.8, pages 1533 to 1540	9-13,18-23, 32-40
X	MEKOUAR, Khalid et al., Styrylquinoline Derivatives: A New Class of Potent HIV-1 Integrase Inhibitors That Block HIV-1 Replication in CEM Cells, J.Med.	1-8,14-17, 24-31,41-48, 50
A	Chem., (1998), Vol.41, No.15, pages 2846 to 2857	9-13,18-23, 32-40
X	US 5681832 A (The United States of America as Represented by the Department of Health and Human Services),	1-8,14-16, 24-31,41-48, 50
A	28 October, 1997 (28.10.97), Full text & WO 96/25399 A1 & AU 9649855 A	9-13,17-23, 32-40
X	WO 98/11073 A1 (Pharmacia & Upjohn Co.), 19 March, 1998 (19.03.98), Full text & JP 2002-505660 A & EP 927164 A1 & US 6310211 B & AU 9741721 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	JP 52-093790 A (Sumitomo Chemical Co.), 06 August, 1977 (06.08.77), Full text; particularly, examples (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41
X	JP 52-027794 A (Sumitomo Chemical Co.), 02 March, 1977 (02.03.77), Full text; particularly, examples (Family: none)	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 4125611 A (Sumitomo Chemical Co.), 14 November, 1978 (14.11.78), Full text; particularly, examples & JP 52-068193 A & AU 7620018 A & FR 2332758 A & GB 1532866 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 3992371 A (Sumitomo Chemical Co.), 16 November, 1976 (16.11.76), Full text; particularly, examples & JP 50-096594 A & DE 2461526 A & GB 1488173 A & FR 2255898 A	1-8,14-17, 24-31,41
X	US 3954733 A (Sumitomo Chemical Co.), 04 May, 1976 (04.05.76), Full text; particularly, examples & JP 49-082683 A & DE 2362279 A & GB 1446484 A & FR 2210385 A	1-8,14-17, 24-31,41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01778

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 49

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 49 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. [ ] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the compounds as set forth in claim 1 in Markush form have a common characteristic of having an HIV integrase inhibitory activity, there had been publicly known compounds having the chemical structure common to these compounds as described in US Patent No. 5681832, International Application No. 98/11073 pamphlet, US Patent No. 4125611, etc. Thus, this chemical structure cannot be recognized as an important chemical constituent feature.

Such being the case, the groups of the inventions as set forth in claims 1 to 50 cannot be considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [X] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01778

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] 4709, 506, 47, 4353,519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985, 5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] 4709, 506, 47, 4353,519, 498, 4188, 424, 429, 4375, 5025, 4985, 5383, 542, A61P43/00, 31/12, 18

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Claim 1 involves an extremely large number of compounds. However, only small part of the claimed compounds are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Such being the case, this search was made exclusively on the part supported by the description and disclosed therein, namely, part of the compounds represented by the formula as set forth in claim 5, 18, 20, 22 or 24.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

639

Folio 639

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS
Apoderado(a)
SHIONOGI & CO., LTD.

REFERENCIA:	Radicación No.	03-75504
	Solicitud Internacional	PCT/JP2002/01778
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1380
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 13 NOV. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202056