



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 05053796 00000001

Folios: 25

Fecha (MM): 2005-07-12 16:42:52

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAS NAC 329 CONSULTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE: 05-053796

PATENTE

DE

INVENCION

PCT:

"DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS"

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 02 de junio en curso según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes:

1. Copia del Formulario de solicitud internacional PCT, con su traducción al español.
2. Copia del formulario de notificación sobre la presentación o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/304.
3. Copia de la publicación internacional No. WO 2004/050631 A1 de la patente PCT/US2003/038290, con su respectiva traducción al español.

En consecuencia, ruego a usted tener en cuenta los anteriores documentos y una vez finalizado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Del señor Jefe,


CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
No. 17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P.N. 17.02 del C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufete 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tncarlos@etb.net.co, trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

**PCT
REQUEST**

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

14310
339 1/3 2
For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference WYNC-0767
(if desired) (12 characters maximum)

Box No. I TITLE OF INVENTION : SUBSTITUTED DIHYDROPHENANTHRIDINESULFONAMIDES

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Wyeth
A Corporation of the State of Delaware
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office:

(that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MOLINARI, Albert John
1506 Jonathan Court
Princeton, New Jersey 08540
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

LUCCI, Joseph; INGLESE, Jane E.
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103 US

Telephone No. (215) 568-3100

Facsimile No. (215) 568-3439

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office: 33,307 and 48,444

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS**If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ASHWELL, Mark Anthony
8 Heald Road
Carlisle, Massachusetts 01741
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: GB

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

RIDGWAY, Brian Hugh
164 Willowbrook Drive
North Brunswick, New Jersey 08902
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FAILLI, Amedeo Arturo
14 Landing Lane
Princeton Junction, New Jersey 08550
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: CA

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MOORE, William Jay
108 Fox Run Drive
Collegeville, Pennsylvania 19426
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. V

DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):
Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|---|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the |
| ☒ EG Egypt | ☒ MN Mongolia | ☒ Grenadines |
| ☒ ES Spain | ☒ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ **CS** Serbia and Montenegro ☐ _____ ☐ _____
- ☒ **EG** Egypt ☐ _____ ☐ _____

Precautionary Designations Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 04 December 2002 (04.12.02)	60/430,949	US		
item (2) 20 November 2003 (20.11.03)		US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the international application is the receiving Office) identified above as item(s):

☒ (all items) ☐ items 1 ☐ items 2 ☐ items 3 ☐ items 4 ☐ items 5 ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii): _____

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declaration

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for an be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains		This international application is accompanied by the following	
(a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets)	: 05	number item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Nu of
description (excluding sequence listing part)	: 189	1. ☒ Fee calculation sheet	:
claims	: 10	2. ☐ Original separate power of attorney	:
abstract	: 01	3. ☐ Original general power of attorney	:
drawings	:	4. ☐ Copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
Sub-total number of sheets	: 205	5. ☐ Statement explaining lack of signature	:
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form whether or not also filed in computer readable form: see (b) below)	:	6. ☐ Priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	:
Total number of sheets	: 205	7. ☐ Translation of international application into (language)	:
(b) sequence listing part of description in computer readable form		8. ☐ Separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))	:
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is containing (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		(ii) ☐ (Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
		(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:
		10. ☒ Other (specify): Transmittal letter; return card; check	:

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (If such capacity is not obvious from reading the request).

Jane E. Ingles
 Jane E. Ingles
 Attorney for Applicant

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For Receiving Office use only

International application No.

Applicant's or agent's
file reference

WYNC-0767

Date stamp of the receiving Office

Applicant:

Wyeth, et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 240.00 T

2. SEARCH FEE 1119.00 S

International search to be carried out by EP

(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the International Search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where item (b) of Box No. IX applies, enter Sub-total number of sheets

Where item (b) of Box No. IX does not apply, enter Total number of sheets

b1 first 30 sheets 476.00 b1

b2 175 x 12.00 = 2100.00 b2number of sheets fee per sheet
in excess of 30b3 additional component (only if sequence listing part of description
is filed in computer readable form under Section 801(a)(I), or
both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii):

400 x _____ = _____ b3

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B 2576.00 B

Designation Fee

International application contains greater than 5 designations.5 x 104.00 = 520.00 Dnumber of designations amount of designation fee
payable (maximum 5)Add amounts entered at B and D and enter total at I. 3096.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee.

Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is

25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT 40.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 4495.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box TOTAL☐ The designation fee is not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons☒ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

Receiving Office: RO/US

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 23-3050

☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts
of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency
or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Date: December 02, 2003

Name: Jane E. Ingless

☐ Authorization to charge the fee for priority document.Signature: Jane Ingless

PCT. PEDIDO

El que suscribe solicita que esta solicitud internacional siga el proceso de acuerdo con el Tratado de Cooperación sobre Patentes.

Para uso exclusivo de la Oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de Presentación Internacional

Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"

Referencia de Archivo del Solicitante o Agente: WYNC-0767

(Si se desea) (máximo: 12 caracteres)

Casillero N°I: TITULO DE LA INVENCION

DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS

Casillero N°II: SOLICITANTE

☐ Esta persona es también inventor

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

WYETH

Una sociedad anónima del Estado de Delaware

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940

Estados Unidos de América

N° telefónico:

N° de fax:

N° de télex:

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: ESTADOS UNIDOS

Estado (es decir, país) de domicilio: ESTADOS UNIDOS

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Casillero N°III: OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S)

INVENTOR(ES):

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)*

MOLINARI, Albert John

1506 Jonathan Court

Princeton, New Jersey 08540

Estados Unidos

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. *(Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

☒ Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

Casillero N°IV: AGENTE O REPRESENTANTE; O DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada a continuación ha sido designada/es designada por la presente para que actúe en nombre del(os) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes, como: ☒ agente ☐ representante

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y nombre del país)

LUCCI, Joseph; INGLESE, Jane E.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place - 46th Floor

Philadelphia, Pennsylvania 19103

Estados Unidos

N° telefónico: (215) 568-3100

N° de fax: (215) 568-3439

N° de télex: -----

Número de Inscripción del Agente ante la Oficina: 33.307 y
48.444

[] Domicilio para Correspondencia: Marque este casillero si no se ha designado ningún agente o representante y si el espacio de precedente ha sido usado en cambio para indicar un domicilio especial al cual ha de enviarse correspondencia.

Formulario PCT/RO/101 (página uno) (marzo de 2001; reimpresso en enero de 2002)

Ver Notas al formulario de pedido

Página N° 2

Continuación del Casillero N° III. OTROS SOLICITANTES Y/O
(OTROS) INVENTORES

Si no se usa ninguno de los siguientes subcasilleros, esta página no deberá incluirse en el pedido.

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

ASHWELL, Mark Anthony

8 Heald Road

Carlisle, Massachusetts 01741

Estados Unidos

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Reino Unido

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

RIDGEWAY, Brian Hugh

164 Willowbrook Drive

North Brunswick, New Jersey 08902

Estados Unidos

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

FAILLI, Amedeo Arturo

14 Landing Lane

Princeton Junction, New Jersey 08550

Estados Unidos

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Canadá

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

MOORE, William Jay

108 Fox Run Drive

Collegeville, Pennsylvania 19426

Estados Unidos

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

[] Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

Página N° 3

Casillero N°V DESIGNACIÓN DE ESTADOS

Marque los casilleros de verificación que correspondan a continuación; deberá marcar al menos uno.

Las siguientes designaciones se efectúan conforme a la Norma 4.9(a):

Patente Regional

[x] AP Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Suazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe y cualquier otro Estado Firmante del Protocolo de Harare y del PCT (si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquelo en la línea de puntos).....

[x] EA Patente de Eurasia: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Bielorrusia, KG, Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan y todo otro Estado Firmante de la Convención de Patentes de Eurasia y del PCT.

[x] EP Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, BG Bulgaria, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, HU Hungría,

IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, RO Rumania, SE Suecia, SI Eslovenia, SK Eslovaquia, TR Turquía y cualquier otro Estado Firmante de la Convención de Patentes Europeas y el PCT.

[x] OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benín, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea-Bissau, ML Malí, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y cualquier otro Estado miembro de la OAPI y Firmante del PCT (*si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquela en la línea de puntos*).....

Patente Nacional (*si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquela en la línea de puntos*):

[X] AE Emiratos Árabes Unidos	[x] LC Santa Lucía
[x] AG Antigua y Barbuda	[x] LK Sri Lanka
[x] AL Albania	[x] LR Liberia
[x] AM Armenia	[x] LS Lesotho
[x] AT Austria	[x] LT Lituania
[x] AU Australia	[x] LU Luxemburgo
[x] AZ Azerbaiján	[x] LV Letonia
[x] BA Bosnia y Herzegovina	[x] MA Marruecos
[x] BB Barbados	[x] MD República de Moldavia
[x] BG Bulgaria	[x] MG Madagascar
[x] BR Brasil	[x] MK Ex Rep. Yugoslava de
[x] BY Bielorrusia	de Macedonia

[x] BZ Belice	[x] MN Mongolia
[x] CA Canadá	[x] MW Malawi
[x] CH y LI Suiza y Liechtenstein	[x] MX Méjico
[x] CN China	[x] MZ Mozambique
[x] CO Colombia	[x] NO Noruega
[x] CR Costa Rica	[x] NZ Nueva Zelanda
[x] CU Cuba	[x] OM Omán
[x] CZ República Checa	[x] PG Papúa Nueva Guinea
[x] DE Alemania	[x] PH Filipinas
[x] DK Dinamarca	[x] PL Polonia
[x] DM Dominica	[x] PT Portugal
[x] DZ Argelia	[x] RO Rumania
[x] EC Ecuador	[x] RU Federación Rusa
[x] EE Estonia	[x] SC Seychelles
[x] EG Egipto	[x] SD Sudán
[x] ES España	[x] SE Suecia
[x] FI Finlandia	[x] SG Singapur
[x] GB Reino Unido	[x] SK Eslovaquia
[x] GD Grenada	[x] SL Sierra Leona
[x] GE Georgia	[x] SY República Árabe Siria
[x] GH Ghana	[x] TJ Tajikistan
[x] GM Gambia	[x] TM Turkmenistan
[x] HR Croacia	[x] TN Túnez
[x] HU Hungría	[x] TR Turquía
[x] ID Indonesia	[x] TT Trinidad y Tobago

355-48

☒ IL Israel	☒ TZ Rep.Unida de Tanzania
☒ IN India	☒ UA Ucrania
☒ IS Islandia	☒ UG Uganda
☒ JP Japón	☒ US Estados Unidos
☒ KE Kenia	☒ UZ Uzbekistán
☒ KG Kyrgyzstan	☒ VC San Vicente y los
☒ KP República Democrática	Grenadinos
del Pueblo de Corea	☒ VN Vietnam
☒ KR República de Corea	☒ ZA Sudáfrica
☒ KZ Kazakhstan	☒ ZM Zambia
	☒ ZW Zimbabwe

Los casilleros de verificación siguientes están reservados para designar Estados que han firmado el PCT con posterioridad a la emisión de esta página:

☒ CS Serbia y Montenegro ☐ ----- ☐ -----

☒ EG Egipto

Declaración Precautoria sobre Designaciones: Además de las designaciones efectuadas anteriormente, el solicitante también efectúa conforme a la Norma 4.9(b) todas las demás designaciones que están permitidas conforme al PCT salvo cualquier designación indicada en el Casillero Suplementario como excluida del alcance de esta declaración. El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme con anterioridad al vencimiento de los 15 meses desde la fecha

de prioridad se considerará retirada por el solicitante al vencimiento de ese plazo. (La confirmación (incluyendo los aranceles) deberá llegar a la Oficina receptora dentro del plazo de 15 meses.)

Página N° 4

Casillero N°VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Por la presente se reivindica prioridad de la siguiente solicitud(es) anterior:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o Miembro de WTO	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem (1) 4 de diciembre de 2002 (4-12-2002)	60/430.949	Estados Unidos		

ítem (2) 20 de noviembre de 2003 (20-11-2003)		Estados Unidos		
ítem (3)				
ítem (4)				
ítem (5)				

☐ Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el Casillero Complementario

Se solicita a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia autenticada de la solicitud(es) anterior (solamente si la solicitud anterior se presentó ante la Oficina que para los propósitos de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada anteriormente como:

☒ todos los ítems ☐ ítem (1) ☐ ítem (2) ☐ ítem (3)

☐ ítem (4) ☐ ítem (5) ☐ otro, ver Casillero Suplementario

* Cuando la solicitud anterior sea una solicitud ARIPO, es obligatorio indicar en el Casillero Suplementario al menos un país miembro de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii)).

358

Casillero N°VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indique la Autoridad elegida; puede usarse un código de dos letras): ISA/EP

Pedido de uso de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si se ha realizado una búsqueda anterior o si ésta ha sido solicitada a la Autoridad de Búsqueda Internacional):

Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional):

Casillero N°VIII DECLARACIONES JURADAS

Las siguientes declaraciones juradas están Número de
contenidas en los Casilleros VIII(i) a (v) declaraciones
(marcar los casilleros de verificación
aplicables siguientes e indicar en la columna
de la derecha el número de cada tipo de
declaración):

- | | |
|---|--|
| ☐ Casillero N°VIII(i) | Declaración sobre la
identidad del
inventor |
| ☐ Casillero N°VIII(ii) | Declaraciones sobre
derecho del
solicitante, a la |

fecha de presentación
internacional, de
presentar solicitudes
y que se le conceda
una patente

☐ Casillero N°VIII (iii) Declaración sobre el
derecho del
Solicitante, a la
fecha de presentación
internacional, de
reivindicar prioridad
de la solicitud
anterior

☐ Caillero N°VIII (iv) Declaración de
carácter de inventor
(solamente para los
propósitos de la
designación de
Estados Unidos)

☐ Casillero N°VIII (v) Declaración sobre
revelaciones no
perjudiciales o
excepciones a la
falta de novedad

Casillero IX. LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE LA PRESENTACIÓN

Esta solicitud internacional contiene:

(a) el siguiente número de páginas en la forma de papel:

pedido (incluyendo 5

páginas de declaración)

memoria descriptiva

(excluyendo la parte

del listado de secuencias): 189

reivindicaciones 10

resumen 1

dibujos _____

Subtotal de número de páginas 205

Parte del listado de

secuencias de la memoria

descriptiva (número real

de páginas si se presentan

en forma de papel, sean o no

presentadas también en

forma legible por

computadora; ver (b) abajo) _____

Número total de páginas 205

(b) parte del listado de secuencias

de la memoria descriptiva

en forma legible por computadora

(i) ☐ solamente (conforme al
Artículo 801(a)(i))

(ii) ☐ además de ser presentada
en forma de papel (conforme al
Artículo 801(a)(ii))

Escriba y numere los portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u
otro) en los cuales está contenida la parte del listado de
secuencias (las copias adicionales se deben indicar en el
punto 9(ii), en la columna de la derecha):

Esta solicitud internacional está acompañada	Número de
por el siguiente item(s) (marcar los casilleros	Items
de verificación e indicar en la columna de la	
derecha el número de cada item):	

1. ☒ planilla de cálculo de aranceles

2. ☐ poder original por separado

3. ☐ poder general original

4. ☐ copia del poder general;

número de referencia, si hubiera:

5. ☐ declaración de explicación de falta de firma

6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s)

en el Casillero N°VI como item(s): --

7. ☐ traducción de la solicitud internacional
al (idioma):

8. ☐ indicaciones por separado concernientes
a microorganismos u otro material biológico depositado

25
362

9. ☐ listado de secuencias en forma legible
por computadora (indicar también el tipo
y número de portadores (diskette, CD-ROM,
CD-R u otro))

(i) ☐ copia presentada para los propósitos de
la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter
solamente (y no como parte de la solicitud internacional)

(ii) ☐ (solamente cuando ser marcó el casillero (b)(i) o
(b)(ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales que
incluyen, cuando corresponde, la copia para los propósitos de
la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter.

(iii) ☐ junto con la declaración relevante en cuanto a la
identidad de la copia o copias con la parte de listado de
secuencias mencionada en la columna de la izquierda

10. ☒ otros (especifique): Carta de Remisión; tarjeta de
devolución; cheque

Figura de los dibujos que deberá acompañar al resumen:

Idioma de presentación de la solicitud internacional: INGLÉS

Casillero N°X FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE

Junto a la firma, indique el nombre del firmante y el carácter
con el que firma (si el mismo no se deduce de la lectura de la
solicitud): [firma ilegible] Jane E. Inglese. Apoderado del
Solicitante

-----Para uso exclusivo de la Oficina Receptora-----

1. Fecha de recepción real de solicitud internacional:___

2. Dibujos: ☐ recibidos ☐ no recibidos
3. Corrección de fecha de recepción real debido a la recepción posterior pero en plazo de documentos o dibujos que completan la solicitud internacional: ----
4. Fecha de recepción en plazo de las correcciones solicitadas conforme a la Cláusula II(2) del PCT: ---
5. Autoridad de Búsqueda Internacional (si dos o más son competentes): ISA/--
6. ☐ Remisión de copia de búsqueda demorada hasta que se efectúe el pago del arancel de búsqueda

-----Para uso exclusivo de la Oficina Internacional---

Fecha de recepción de la copia del registro por la Oficina Internacional:---

Formulario PCT/RO/101 (última página) (marzo de 2001; reimpresso en enero de 2002).

Ver notas al formulario de Pedido

Esta página no forma parte ni se cuenta como una página de la solicitud internacional

PCT. PLANILLA DE CALCULO DE ARANCELES

Anexo al Pedido

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora

Solicitud Internacional N°

Timbre Fechador de la Oficina receptora

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: WYNC-0767

Solicitante: WYETH et al

CALCULO DE ARANCELES ESTABLECIDOS

- | | | |
|-----------------------------|------|-----|
| 1. Arancel de Remisión----- | 240 | [T] |
| 2. Arancel de Búsqueda----- | 1119 | [S] |

Búsqueda internacional para ser realizada por EP

(Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes con respecto a la solicitud internacional, indique el nombre de la Autoridad elegida para realizar la búsqueda internacional)

3. Arancel Internacional

Arancel Básico

Cuando el punto (b) del Casillero N°IX es aplicable,

ingresar el Subtotal del número de páginas

Cuando el punto (b) del Casillero N°IX es aplicable,

ingresar el Total del número de páginas:

[b1] primeras 30 páginas-----476 [b1]

[b2] 175 x 12,00 = 2100 [b2]

Número de páginas arancel por página

que exceden 30

[b3] componente adicional (solamente si se presenta una parte de listado de secuencias de la memoria descriptiva en forma legible por computadora conforme al Artículo 801(a)(i), o tanto en esa forma como en papel, conforme al Artículo 801(a)(ii)):

400 x _____ = [b3]

Sume los importes ingresados en b₁, b₂ y b₃

e ingrese el importe en B----- 2576 [B]

Arancel de Designaciones

La solicitud internacional contiene más de 5 designaciones

5 x 104,00 = 520 [D]

número de aranceles de importe del arancel designaciones

de designaciones

a pagar (máximo: 6)

Sume los importes de B y D

e ingrese el total en I----- 3096 [I]

(Los solicitantes de ciertos Estados gozan de un descuento del 75% del arancel internacional. Cuando a los solicitantes (o a todos los solicitantes) les corresponda este descuento, el total que debe ingresarse en I es el 25% de la suma de las cantidades ingresadas en B y D.)

4. Arancel por Documento de Prioridad----- 40 [P]

(si corresponde)

5. TOTAL DE ARANCELES A PAGAR

Sume los importes de T,S,I y P

e ingrese el total en el casillero TOTAL----- 4495

[TOTAL]

[] El arancel de designación no se paga en este momento.

FORMA DE PAGO

[x] autorización para debitar de cuenta de depósito

(véase abajo)

[] orden de pago postal [] efectivo [] cupones

[x] cheque [] giro bancario [] estampillas de ganancias

[] otros (especifique): --

AUTORIZACIÓN PARA CUENTAS DE DEPOSITO *(esta forma de pago puede no estar disponible en la Oficina Receptora)*

[] Autorización para debitar los aranceles totales indicados anteriormente.

[x] *(Este casillero se puede marcar solamente si las condiciones para las cuentas de depósito de la Oficina receptora así lo permiten)* Autorización para debitar el importe faltante o acreditar el pago sobrante en los aranceles totales indicados anteriormente.

[] Autorización para debitar el arancel del documento de prioridad

Oficina Receptora RO/US

Cuenta de Depósito N°: 23-3050

Fecha: 2 de diciembre de 2003

Nombre: Jane E. Inglese

Firma: [firma ilegible]

Formulario PCT/RO/101 (Anexo) (marzo de 2001; reimpresso en
enero de 2002)

Ver Notas a la planilla de cálculo de aranceles

Civ. 5/4/04 PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

 NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

RECEIVED

 LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
46th floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
United States of America

APR 28 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 16 April 2004 (16.04.2004)	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0767	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2003/038290	International filing date (day/month/year) 02 December 2003 (02.12.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 December 2002 (04.12.2002)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 Dec 2002 (04.12.2002)	60/430,949	US	20 Febr 2004 (20.02.2004)
20 Nov 2003 (20.11.2003)	10/718,461	US	13 Apr 2004 (13.04.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.40	Authorized officer SAFI, HORIYA Telephone No. (41-22) 338 8137
--	--

PCT/US2003/038290

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN SOBRE PRESENTACIÓN O REMISIÓN DE DOCUMENTOS
DE PRIORIDAD

(Instrucciones Administrativas del PCT, Artículo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

46th floor

One Liberty Plaza

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de envío (día/mes/año): 16 de abril de 2004 (16-04-2004)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: WYNC-0767

Solicitud Internacional No.: PCT/US2003/38290

Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 2 de
diciembre de 2003 (2-12-2003)

Fecha de Publicación Internacional: Aún no publicada

Fecha de Prioridad (día/mes/año): 4 de diciembre de 2002 (4-12-
2002)

Solicitante: WYETH et al

1. Por medio de este Formulario, que reemplaza a toda notificación emitida previamente referida a la presentación o remisión de documentos de prioridad, el solicitante por la presente queda notificado de la fecha de recepción del documento de prioridad por la Oficina Internacional en relación con todas las solicitudes anteriores cuya prioridad se reivindica. A menos que se indique lo contrario con las letras "NR", en la columna de la derecha, o con un asterisco que aparece junto a la fecha de recepción, el documento de prioridad referido se presentó o remitió a la Oficina Internacional en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b).

2. Si corresponde, las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que, a la fecha de remisión de este formulario, no había sido recibido aún por la Oficina Internacional conforme a la Norma 17.1(a) o (b). Cuando, conforme a la Norma 17.1(a), el documento de prioridad deba ser presentado por el solicitante ante la Oficina receptora o la Oficina Internacional, pero el solicitante no presente el documento de prioridad dentro del plazo aplicable conforme a esa Norma, se llama la atención del solicitante hacia la Norma 17.1(c) que establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de

prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.

3. Si corresponde, un asterisco(*) que aparece junto a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, indica un documento de prioridad presentado o remitido a la Oficina Internacional pero no en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido con posterioridad al plazo establecido en la Norma 17.1(a) o el pedido de preparar y remitir el documento de prioridad se presentó ante la Oficina receptora con posterioridad al plazo aplicable conforme a la Norma 17.1(b)). Aún cuando el documento de prioridad no se presentó en cumplimiento con la Norma 17.1(a) o (b), la Oficina Internacional remitirá una copia del documento a las Oficinas designadas, para su consideración. En caso de que esa copia no sea aceptada por la Oficina designada como documento de prioridad, la Norma 17.1(c) establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al Solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.

Fecha de la solicitud: 4 de diciembre de 2002 (4-12-2002)

Solicitud de Prioridad N°: 60/430.949

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos

Fecha de recepción del documento de prioridad: 20 de febrero de 2004 (20-02-2004)

Fecha de la solicitud: 20 de noviembre de 2003 (20-11-03)

Solicitud de Prioridad N°: 10/718.461

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos

Fecha de recepción del documento de prioridad: 13 de abril de 2004 (13-04-2004)

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax: (41-22) 338.71.40

Funcionario autorizado: SAFI, HORIYA

Teléfono N° (41-22) 338-8137

Formulario PCT/IB/304 (enero 2004)

313 ¹⁴²⁰⁰⁹ / ~~10~~
3/3

**This page is not part of
the document!**

US2003038290 / 2004-050631

1/2

Date: Jun 17, 2004

Recipient: IB

Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050631 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 221/12,
401A14, 405A04, 409A14, A61K 31/473, A61P 9/00, 29/00,
11A01, 25A01

(74) Agents: LUCCHI, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP,
46th floor, One Liberty Place, Philadelphia, PA 19103
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/038290

(22) International Filing Date: 2 December 2003 (02.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60430,949 4 December 2002 (04.12.2002) US
10/718,461 20 November 2003 (20.11.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOLINARI, Al-
bert, John [US/US]: 1506 Johnathan Court, Princeton,
NJ 08540 (US). ASHWELL, Mark, Anthony [GB/US]:
8 Heald Road, Carlisle, MA 01741 (US). RIDGWAY,
Brian, Hugh [US/US]: 164 Willowbrook Drive, North
Brunswick, NJ 08902 (US). FAILLI, Amedeo, Ariuro
[CA/US]: 14 Landing Lane, Princeton Junction, NJ 08550
(CA). MOORE, William, Jay [US/US]: 108 Fox Run
Drive, Collegeville, PA 19426 (US).

(81) Designated States (national): 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, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

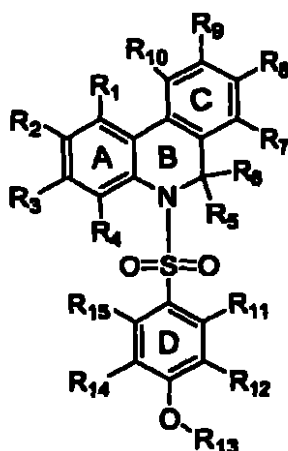
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

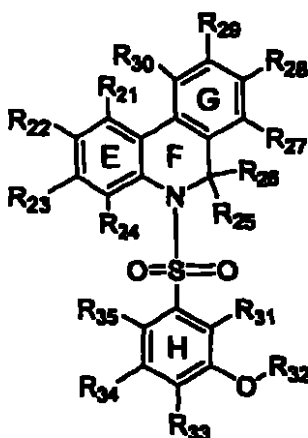
- with International search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED DIHYDROPHENANTHRIDINESULFONAMIDES



(I)



(II)

(57) Abstract: This invention provides a compound of formulae (I) or (II) having the structure or a pharmaceutically acceptable salt thereof which are useful for the treatment of the inflammatory component of diseases and are particularly useful in treating atherosclerosis, myocardial infarction, congestive heart failure, inflammatory bowel disease, arthritis, type II diabetes, and autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

375

SUBSTITUTED DIHYDROPHENANTHRIDINESULFONAMIDES

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] This invention relates to ligands for the estrogen receptor (ER), and specifically relates to substituted dihydrophenanthridinesulfonamides useful for the treatment of the inflammatory component of diseases and are particularly useful in treating atherosclerosis, myocardial infarction, congestive heart failure, inflammatory bowel disease, arthritis, type II diabetes, and autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

[0002] The ability of ligands for the estrogen receptor to inhibit inflammatory gene expression causing a reduction of cytokines, chemokines, adhesion molecules and inflammatory enzymes provides a means to treat the inflammatory component of diseases such as atherosclerosis, myocardial infarction (MI), congestive heart failure (CHF), inflammatory bowel disease and arthritis. Other potential therapeutic indications for these type of molecules include type II diabetes (Cefalu, *J Womens Health & Gender-based Med.*, 2001, 10, 241 & Yuan et al., *Science*, 2001, 293, 1673), osteoarthritis (Pelletier et al., *Arthr. & Rheum.*, 2001, 44:1237 and Felson et al., *Curr Opinion Rheum*, 1998, 10, 269) asthma (Chin-Chi Lin et al., *Immunol. Lett.*, 2000, 73, 57), Alzheimer's disease (Roth, A. et al., *J. Neurosci. Res.*, 1999, 57, 399) and autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

[0003] A common component of these chronic inflammatory conditions is polymorphonuclear leukocyte and monocyte infiltration into the site of damage through

increased expression of cytokines and adhesion molecules responsible for their recruitment. Overproduction of the cytokine interleukin (IL-6) has been associated with states of chronic inflammation (Bauer M. A., Herrmann F., *Ann. Hematol.*, 1991, 62, 203). Synthesis of the IL-6 gene is induced by the transcription factor, nuclear factor κ B (NF- κ B). Interference at this step in the inflammatory process can effectively regulate the uncontrolled proliferative process that occurs in these chronic conditions.

[0004] In endothelial cells, 17 β -estradiol (E2) inhibits IL-1 β induced NF- κ B reporter activity and IL-6 expression in an ER dependent fashion (Kurebayashi S. et. al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1997, 60, 11). This correlates with anti-inflammatory action of E2 *in vivo* as confirmed in different animal models of inflammation. In models of atherosclerosis, E2 was shown to protect endothelial cell integrity and function and to reduce leukocyte adhesion and intimal accumulation (Adams, M. R. et al., *Arterio.*, 1990, 1051, Sullivan, T. R. et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2482, Nathan, L. et. al., *Circ. Res.*, 1999, 85, 377). Similar effects of estrogen on the vascular wall have also been demonstrated in animal models of myocardial infarction (Delyani, J. A. et al., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1996, 28, 1001) and congestive heart failure. Clinically, estrogen replacement therapy (ERT) has been demonstrated to reduce the risk of mortality in patients with both CHF (Reis et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2000, 36, 529) and MI (Grodstein, F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2000, 133, 933, Alexander et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2001, 38, 1 and Grodstein F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2001, 135,1). In ERT, clinical studies demonstrated an influence of E2 on the decrease in the production of β -amyloid 1-42 (A β 42), a peptide central for the formation of senile plaques in Alzheimer's disease (Schonknecht, P. et. al., *Neurosci. Lett.*, 2001, 307, 122).

[0005] However, 17- β -estradiol also strongly stimulates creatine kinase expression. Thus, in ERT some potential unwanted side effects, such as an increase risk of cardiovascular events in the first year of use, have been demonstrated (Hulley, S. et. al., *J. Am. Med. Assoc.*, 1998, 280, 605) as well as proliferative effects on uterine and breast tissue.

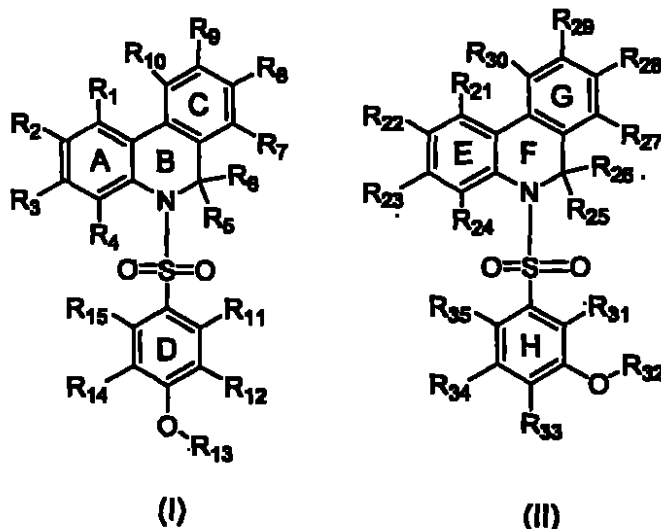
DETAILED DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

[0006] The invention provides substituted dihydrophenanthridinesulfonamides represented by the general formulae (I) and (II) that are useful for the treatment of the inflammatory component of diseases and are particularly useful in treating atherosclerosis, myocardial infarction, congestive heart failure, inflammatory bowel

376

disease, arthritis, type II diabetes, and autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

[0007] This invention provides novel compounds of formulae (I) or (II) having the structure



wherein

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14},$ and R_{15} are each, independently, hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{18} , heteroaryl- R_{18} , hydroxyalkyl, $HO-R_{18}$, $R_{17}-X-R_{18}$, $HS-R_{18}$, $R_{17}-S(O)$, $R_{17}-S(O)_2$, $R_{17}-SO_3$, $R_{17}-S(O)_2NR$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, cyano, nitro, halogen, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, or $-C(O)N(R)_2$; or are taken together with either R_{p+1} or R_{p-1} linked with an $-alkylene-$, or $-X-alkylene-$ group;

R_5 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{18} , heteroaryl- R_{18} , hydroxyalkyl, $HO-R_{18}$, $R_{17}-X-R_{18}$, $HS-R_{18}$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, or $-C(O)N(R)_2$; or R_5 may be taken together with either R_6 or R_7 and linked with an $-alkylene-$ or $-X-alkylene-$ group;

R_6 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{18} , heteroaryl- R_{18} , hydroxyalkyl, $HO-R_{18}$, $R_{17}-X-R_{18}$, $HS-R_{18}$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, or $-C(O)N(R)_2$; or R_6 may be taken together with either R_5 or R_7 and linked with an $-alkylene-$ or $-X-alkylene-$ group;

R_{13} is R , $R_{17}-X-R_{18}$, $R_{17}-S(O)$, $R_{17}-S(O)_2$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, or D -glucuronide;

R₁₆ is -alkylene-, -cycloalkylene-, -alkylene-X-alkylene-, -alkylene-X-cycloalkylene-, -cycloalkylene-X-alkylene-, or -cycloalkylene-X-cycloalkylene-;

R₁₇ is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, alkenyl-X-alkylene-, cycloalkenyl-X-alkylene-, or perfluoroalkyl;

R is, independently, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, monofluoroalkyl, perfluoroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxy-(C₂-C₆)alkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, formyl, acyl, alkoxycarbonyl, -C(O)NH₂, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminoalkyl, or dialkylaminoalkyl; or when an atom contains two R groups, the R groups may be taken together linked with an -alkylene- group;

X is O, -NR-, -S(O)_m-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, or -C(O)NR-;

m is 0, 1, or 2;

p is 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, or 14;

R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₃, R₃₄, and R₃₅ are, independently, hydrogen, R₁₇, monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl-R₁₆-, heteroaryl-R₁₆-, hydroxyalkyl, HO-R₁₆-, R₁₇-Y-R₁₆-, HS-R₁₆-, R₁₇-S(O)-, R₁₇-S(O)₂-, R₁₇-SO₃-, R₁₇-S(O)₂NR-, -N(R)₂-, -NR-C(NH₂)=NR, cyano, nitro, halogen, -OR, -SR, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂-, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH₂)=NR, -CO₂R, -OC(O)R, or -C(O)N(R)₂; or are taken together with either R_{q+1} or R_{q-1} linked with an -alkylene-, or -Y-alkylene- group;

R₂₅ is hydrogen, R₁₇, monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl-R₁₆-, heteroaryl-R₁₆-, hydroxyalkyl, HO-R₁₆-, R₁₇-Y-R₁₆-, HS-R₁₆-, -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or **R₂₅** may be taken together with either R₂₆ or R₂₇ and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R₂₈ is hydrogen, R₁₇, monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl-R₁₆-, heteroaryl-R₁₆-, hydroxyalkyl, HO-R₁₆-, R₁₇-Y-R₁₆-, HS-R₁₆-, -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or **R₂₈** may be taken together with either R₂₅ or R₂₇ and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R₃₂ is R, R₁₇-Y-R₁₆-, R₁₇-S(O)-, R₁₇-S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, or D-glucuronidate;

Y is O, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, or -C(O)NR-;

n is 0, 1, or 2;

q is 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, or 34;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0008] The term "alkyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₂₀) straight chain or (C₃-C₂₀) branched-chain monovalent saturated hydrocarbon moiety. Examples of saturated hydrocarbon alkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; higher homologs such as *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, and the like. It is preferred that straight chain alkyl moieties have 1-6 carbon atoms, and branched alkyl moieties have 3-8 carbon atoms.

[0009] The term "alkenyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₂-C₂₀) straight chain or (C₃-C₂₀) branched-chain monovalent hydrocarbon moiety containing at least one double bond. Such hydrocarbon alkenyl moieties may be mono or polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Examples of mono or polyunsaturated hydrocarbon alkenyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as vinyl, 2-propenyl, isopropenyl, crotyl, 2-isopentenyl, butadienyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), and higher homologs, isomers, and the like. It is preferred that straight chain alkenyl moieties have 2-7 carbon atoms, and branched alkenyl moieties have 3-8 carbon atoms.

[0010] The term "alkynyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₂-C₂₀) straight chain or (C₃-C₂₀) branched-chain monovalent hydrocarbon moiety containing at least one triple bond. Examples of alkynyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as ethynyl, 1-propynyl, 1-(2-propynyl), 3-butynyl, and higher homologs, isomers, and the like. It is preferred that straight chain alkynyl moieties have 2-7 carbon atoms, and branched alkynyl moieties have 3-8 carbon atoms.

[0011] The term "alkylene", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₂₀) straight chain or (C₂-C₂₀) branched-chain bivalent hydrocarbon moiety derived from an alkane; or a (C₂-C₂₀) straight chain or branched-chain bivalent hydrocarbon moiety derived from an alkene. Such hydrocarbon alkylene moieties may be fully saturated, or mono or polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Examples of saturated and unsaturated hydrocarbon alkylene moieties include, but are not limited to, bivalent chemical groups such as -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-,

-CH=CH-, -CH=CHCH=CH-, vinylidene, and higher homologs, isomers, and the like. Preferred alkylene chains have 2-7 carbon atoms.

[0012] The term "cycloalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a monocyclic, bicyclic, tricyclic, fused, bridged, or spiro monovalent saturated hydrocarbon moiety of 3-10 carbon atoms, wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system. Any suitable ring position of the cycloalkyl moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cycloheptyl, norbornyl, adamantyl, spiro[4.5]decanyl, and homologs, isomers, and the like.

[0013] The term "cycloalkenyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a monocyclic, bicyclic, tricyclic, fused, bridged, or spiro monovalent unsaturated hydrocarbon moiety of 3-10 carbon atoms containing at least one double bond, wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system. Any suitable ring position of the cycloalkenyl moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkenyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as cyclopropenyl, cyclopropenylmethyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexenylmethyl, cyclohexenylethyl, cycloheptenyl, norbornenyl, and homologs, isomers, and the like.

[0014] The term "cycloalkylene", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, a bivalent moiety of 3-10 carbon atoms derived from a monocyclic, bicyclic, tricyclic, fused, bridged, or spiro hydrocarbon. Such hydrocarbon cycloalkylene moieties may be fully saturated, or mono or polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Any suitable ring position of the cycloalkylene moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of saturated and unsaturated hydrocarbon cycloalkylene moieties include, but are not limited to, bivalent chemical groups such as cyclopropylene, cyclopentylene, cyclohexylene, cyclohexenylene, *trans*-decahydronaphthalenylene, spiro[3.3]heptenylene, and higher homologs, isomers, and the like.

[0015] The terms "halo" or "halogen", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom.

378 45

[0016] The term "monofluoroalkyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₁₀) straight chain or (C₃-C₁₀) branched-chain monovalent saturated hydrocarbon moiety containing only one fluorine atom. Examples of monofluoroalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₂F, and higher homologs, isomers, and the like. Preferred chain lengths are from 1-6 carbon atoms for straight chains and from 3-8 carbon atoms for branched chains.

[0017] The term "monofluoroalkenyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₂-C₁₀) straight chain or (C₃-C₁₀) branched-chain monovalent unsaturated hydrocarbon moiety, containing only one fluorine atom and at least one double bond. Examples of monofluoroalkenyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as -CH=CH₂F, -CH₂CH=CH₂F, -CH=CHCH₂F, -C(CH₃)=CHF and higher homologs, isomers, and the like. Preferred chain lengths are from 2-7 carbon atoms for straight chains and from 3-8 carbon atoms for branched chains.

[0018] The term "perfluoroalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₁₀) straight chain or (C₃-C₁₀) branched-chain monovalent saturated hydrocarbon moiety containing two or more fluorine atoms. Examples of perfluoroalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as trifluoromethyl, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, and -CH(CF₃)₂, and homologs, isomers, and the like. Preferred chain lengths are from 1-7 carbon atoms for straight chains and from 3-8 carbon atoms for branched chains.

[0019] The term "aryl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an aromatic carbocyclic moiety of 5 to 20 carbon atoms, which may be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently. Any suitable ring position of the aryl moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of aryl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl, anthryl, phenanthryl, fluorenyl, indanyl, biphenylenyl, acenaphthenyl, acenaphthylenyl, and the like. It is preferred that the aryl moiety contain 6-14 carbon atoms.

[0020] The term "arylalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an aryl group, as herein before defined, suitably substituted on any open ring position with an alkyl moiety wherein the alkyl

chain is either a (C₁-C₆) straight or (C₂-C₇) branched-chain saturated hydrocarbon moiety. Examples of arylalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, diphenylmethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, fluorenylmethyl, and homologs, isomers, and the like.

[0021] The term "heteroaryl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an aromatic heterocyclic ring system of 5-20 atoms, which may be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently. The rings may contain from one to four hetero atoms selected from nitrogen (N), oxygen (O), or sulfur (S), wherein the nitrogen or sulfur atom(s) are optionally oxidized, or the nitrogen atom(s) are optionally substituted or quaternized. Any suitable ring position of the heteroaryl moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of heteroaryl moieties include, but are not limited to, heterocycles such as furan, thiophene, pyrrole, N-methylpyrrole, pyrazole, N-methylpyrazole, imidazole, N-methylimidazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 1H-tetrazole, 1-methyltetrazole, 1,3,4-oxadiazole, 1H-1,2,4-triazole, 1-methyl-1,2,4-triazole, 1,3,4-triazole, 1-methyl-1,3,4-triazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzothiazole, benzofuran, benzothiophene, thianthrene, dibenzo[b,d]furan, dibenzo[b,d]thiophene, benzimidazole, N-methylbenzimidazole, indole, indazole, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinoxaline, purine, pteridine, 9H-carbazole, β -carboline, and the like.

[0022] The term "heteroarylalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a heteroaryl group, as herein before defined, suitably substituted on any open ring position with an alkyl moiety, wherein the alkyl chain is either a (C₁-C₆) straight or (C₂-C₇) branched-chain saturated hydrocarbon moiety. Examples of heteroarylalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as furanylmethyl, thienylethyl, indolylmethyl, and the like.

[0023] Heteroaryl chemical groups, as herein before defined, also include saturated or partially saturated heterocyclic rings. Examples of saturated or partially saturated heteroaryl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as azetidiny, 1,4-dioxany, hexahydroazepiny, piperaziny, piperidiny, pyrrolidiny, morpholiny, thiomorpholiny, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzofurany, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofurany, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyraziny, dihydropyrazolyl, dihydropyridiny,

379-12

dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinolinyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidyl, dihydro-1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and the like.

[0024] The term "acyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, either an alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (C₂-C₁₀) straight chain, or (C₄-C₁₁) branched-chain monovalent hydrocarbon moiety; wherein the carbon atom, covalently linked to the defined chemical structure, is oxidized to the carbonyl oxidation state. Such hydrocarbon moieties may be mono or polyunsaturated, and may exist in the E or Z configurations. The compounds of this invention are meant to include all possible E and Z configurations. Examples of acyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as acetyl, propionyl, butyryl, 3,3-dimethylbutyryl, trifluoroacetyl, pivaloyl, hexanoyl, hexenoyl, decanoyl, benzoyl, nicotinyl, isonicotinyl, and homologs, isomers, and the like.

[0025] The term "hydroxyalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a (C₁-C₁₀) straight chain hydrocarbon, terminally substituted with a hydroxyl group. Examples of hydroxyalkyl moieties include chemical groups such as -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, and higher homologs.

[0026] The term "alkoxy", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₁₀) straight chain or (C₃-C₁₀) branched-chain hydrocarbon covalently bonded to an oxygen atom. Examples of alkoxy moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, decanoxo, and homologs, isomers, and the like.

[0027] The terms "aryloxy" or "heteroaryloxy", employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, are aryl or heteroaryl groups, as herein before defined, which are further covalently bonded to an oxygen atom. Examples of aryloxy, or heteroaryloxy moieties include, but are not limited to, chemical groups such as C₆H₅O-, 4-pyridyl-O-, and homologs, isomers, and the like.

[0028] The term "carbonyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a bivalent one-carbon moiety further bonded to an oxygen atom with a double bond. An example is



[0029] The term "alkoxycarbonyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an alkoxy group, as herein before defined, which is further bonded to a carbonyl group to form an ester moiety. Examples of alkoxycarbonyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, *sec*-butoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, decanoxycarbonyl, and homologs, isomers, and the like.

[0030] The term "alkylthio", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, either a (C₁-C₁₀) straight chain or (C₃-C₁₀) branched-chain hydrocarbon moiety covalently bonded to a sulfur atom. Examples of alkylthio moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methylthio, ethylthio, isopropylthio, *sec*-butylthio, *tert*-butylthio, decanylthio, and homologs, isomers, and the like. It is preferred that straight chain alkylthio moieties have 1-6 carbon atoms, and branched alkylthio moieties have 3-8 carbon atoms.

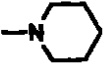
[0031] The terms "arylthio" or "heteroarylthio", employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, are aryl or heteroaryl groups, as herein before defined, which are further covalently bonded to a sulfur atom. Examples of arylthio or heteroarylthio moieties include, but are not limited to, chemical groups such as C₆H₅S-, 4-pyridyl-S-, and homologs, isomers, and the like.

[0032] The terms "alkoxyalkyl" or "alkylthioalkyl", employed alone or in combination with other terms, are an alkoxy or alkylthio group, as herein before defined, which is further covalently bonded to an unsubstituted (C₁-C₁₀) straight chain or unsubstituted (C₂-C₁₀) branched-chain hydrocarbon. Examples of alkoxyalkyl or alkylthioalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as , methoxymethyl, methylthioethyl, ethylthioethyl, isopropylthiomethyl, *sec*-butylthioethyl, -CH₂CH(CH₃)OCH₂CH₃, and homologs, isomers, and the like. It is preferred that straight chain alkoxyalkyl or alkylthioalkyl moieties have 1-6 carbon atoms, and branched alkoxyalkyl or alkylthioalkyl moieties have 3-8 carbon atoms.

[0033] The terms "aryloxyalkyl", "heteroaryloxyalkyl", "arylthioalkyl", or "heteroarylthioalkyl", employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, are aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, or heteroarylthio groups, as herein before defined, which are further covalently bonded to an unsubstituted (C₁-C₁₀) straight chain or unsubstituted (C₂-C₁₀) branched-chain hydrocarbon. Examples of aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, arylthioalkyl, or heteroarylthioalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as C₆H₅OCH₂-, C₆H₅OCH(CH₃)-, 4-pyridyl-O-CH₂CH₂-,

$C_6H_5SCH_2-$, $C_6H_5SCH(CH_3)-$, 4-pyridyl-S- CH_2CH_2- , and homologs, isomers, and the like. It is preferred that straight chain aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, arylthioalkyl, or heteroarylthioalkyl moieties have 1-6 carbon atoms, and branched aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, arylthioalkyl, or heteroarylthioalkyl moieties have 3-8 carbon atoms.

[0034] The term "alkylamino", employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, is a moiety with one alkyl group, wherein the alkyl group is an unsubstituted (C_1-C_6) straight chain hereunto before defined alkyl group or an unsubstituted (C_3-C_8) hereunto before defined cycloalkyl group. Examples of alkylamino moieties include, but are not limited to, chemical groups such as $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NH$ -cyclopentyl, and homologs, and the like.

[0035] The term "dialkylamino", employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, is a moiety with two independent alkyl groups, wherein the alkyl groups are unsubstituted (C_1-C_6) straight chain hereunto before defined alkyl groups or unsubstituted (C_3-C_8) hereunto before defined cycloalkyl groups. Two groups may be linked to form an unsubstituted (C_1-C_6) -alkylene- group. Examples of dialkylamino moieties include, but are not limited to, chemical groups such as $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, , and homologs, and the like.

[0036] The term "alkylaminoalkyl" employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, is an alkylamino moiety, as herein before defined, which is further covalently bonded to a straight chain alkyl group of 1-6 carbon atoms. Examples of alkylaminoalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, and homologs, and the like.

[0037] The term "dialkylaminoalkyl" employed alone or in combination with other terms, or unless otherwise stated, is a dialkylamino moiety, as herein before defined, which is further covalently bonded to a straight chain alkyl group of 1-6 carbon atoms. Examples of dialkylaminoalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NCH_3(CH_2CH_3)$, and homologs, and the like.

[0038] The terms "alkylaminocarbonyl" or "dialkylaminocarbonyl", employed alone, or unless otherwise stated, are alkylamino or dialkylamino moieties, as herein before defined, which are further bonded to a carbonyl group. Examples of alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl moieties include, but are not limited to,

chemical groups such as $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, and homologs, and the like.

[0039] Each of the above terms (e.g., alkyl, aryl, heteroaryl) includes unsubstituted, monosubstituted, and polysubstituted forms of the indicated radical or moiety. Substituents for each type of moiety are provided below.

[0040] Substituents for alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkylene, cycloalkylene, the alkyl portion of arylalkyl and heteroarylalkyl, saturated or partially saturated heterocyclic rings, and acyl or carbonyl moieties are, employed alone or in combination with other terms, selected from the group consisting of $-\text{R}'$, OR' , $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, cyano, and nitro; wherein, R' or R'' are each, independently, hydrogen, unsubstituted $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, unsubstituted $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, aryl, aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, aryloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, arylthio- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, heteroaryl, heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, heteroaryloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, or heteroarylthio- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl groups; or if optionally taken together may be linked as an $-\text{alkylene}-$ group to form a ring.

[0041] The aryl or heteroaryl moieties, employed alone or in combination with other terms, may be optionally mono-, di- or tri-substituted with substituents selected from the group consisting of $-\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{alkoxyalkyl}$, alkoxyalkyloxy , cyano, halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-\text{NR}'\text{R}''$, alkylaminoalkyl , dialkylaminoalkyl , hydroxyalkyl , $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$; wherein, R' or R'' are each, independently, hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, aryl, aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, aryloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, arylthio- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, heteroaryl, heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, heteroaryloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, or heteroarylthio- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl groups; or if optionally taken together may be linked as an $-\text{alkylene}-$ group to form a ring.

[0042] A pro-drug is defined as a compound which is convertible by *in vivo* enzymatic or non-enzymatic metabolism (e.g. hydrolysis) to a compound of Formula (I) or Formula (II); wherein, R_{13} or R_{32} respectively is a hydrogen atom.

[0043] The compounds of the present invention may contain an asymmetric atom, and some of the compounds may contain one or more asymmetric atoms or

centers, which may thus give rise to optical isomers (enantiomers) and diastereomers. While shown without respect to the stereochemistry in Formula (I) or (II), the present invention includes such optical isomers (enantiomers) and diastereomers (geometric isomers); as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure *R* and *S* stereoisomers; as well as other mixtures of the *R* and *S* stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Optical isomers may be obtained in pure form by standard procedures known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, diastomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. It is also understood that this invention encompasses all possible regioisomers, and mixtures thereof, which may be obtained in pure form by standard separation procedures known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, column chromatography, thin-layer chromatography, and high-performance liquid chromatography.

[0044] The compounds of the present invention may contain isotopes of atoms for diagnostic, therapeutic, or metabolic purposes. Such isotopes may or may not be radioactive.

[0045] The compounds of this invention include racemates, enantiomers, geometric isomers, or pro-drugs of the compounds shown by formulae (I) or (II).

[0046] Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula (I) and Formula (II) with an acidic moiety can be formed from organic and inorganic bases. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, or magnesium salts; or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, for example ethyl-tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine, or a mono-, di-, or trihydroxy lower alkylamine, for example mono-, di- or triethanolamine. Internal salts may furthermore be formed. Similarly, when a compound of the present invention contains a basic moiety, salts can be formed from organic and inorganic acids. For example salts can be formed from acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, and similarly known pharmaceutically acceptable acids.

[0047] As used in accordance with this invention, the term "providing," with respect to providing a compound or substance covered by this invention, means either

directly administering such a compound or substance, or administering a pro-drug, derivative, or analog which will form the effective amount of the compound or substance within the body. This invention also covers providing the compounds of this invention to treat the disease states disclosed herein that the compounds are useful for treating.

Preferred compounds of this invention include those in which:

- (A). the compound is of formula (II),

where the remaining substituents are as defined above.

Preferred compounds of this invention include those of (A) in which:

- (B). R_{32} is hydrogen,

where the remaining substituents are as defined above.

Preferred compounds of this invention include those of (B) in which:

- (C). R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , and R_{35} are each, independently, hydrogen, R_{17} , aryl- R_{16} , R_{17} -Y- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , halogen, -OR, -COR, or -CO₂R;

R_{25} and R_{26} are each, independently, hydrogen or R_{17} ;

R_{16} is -alkylene-;

R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, or perfluoroalkyl;

R is hydrogen or alkyl;

where the remaining substituents are as defined above.

Most preferred compounds of this invention include those in which:

- (D). the compound is of formula (I),

where the remaining substituents are as defined above.

Most preferred compounds of this invention include those of (D) in which:

- (E). R_{13} is hydrogen,

where the remaining substituents are as defined above.

Most preferred compounds of this invention include those of (E) in which:

- (F). R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , and R_{15} are each, independently, hydrogen, R_{17} , aryl- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , halogen, -OR, -COR, or -CO₂R;

R_5 and R_6 are each, independently, hydrogen or R_{17} ;

R_{16} is -alkylene-;

R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, or perfluoroalkyl;

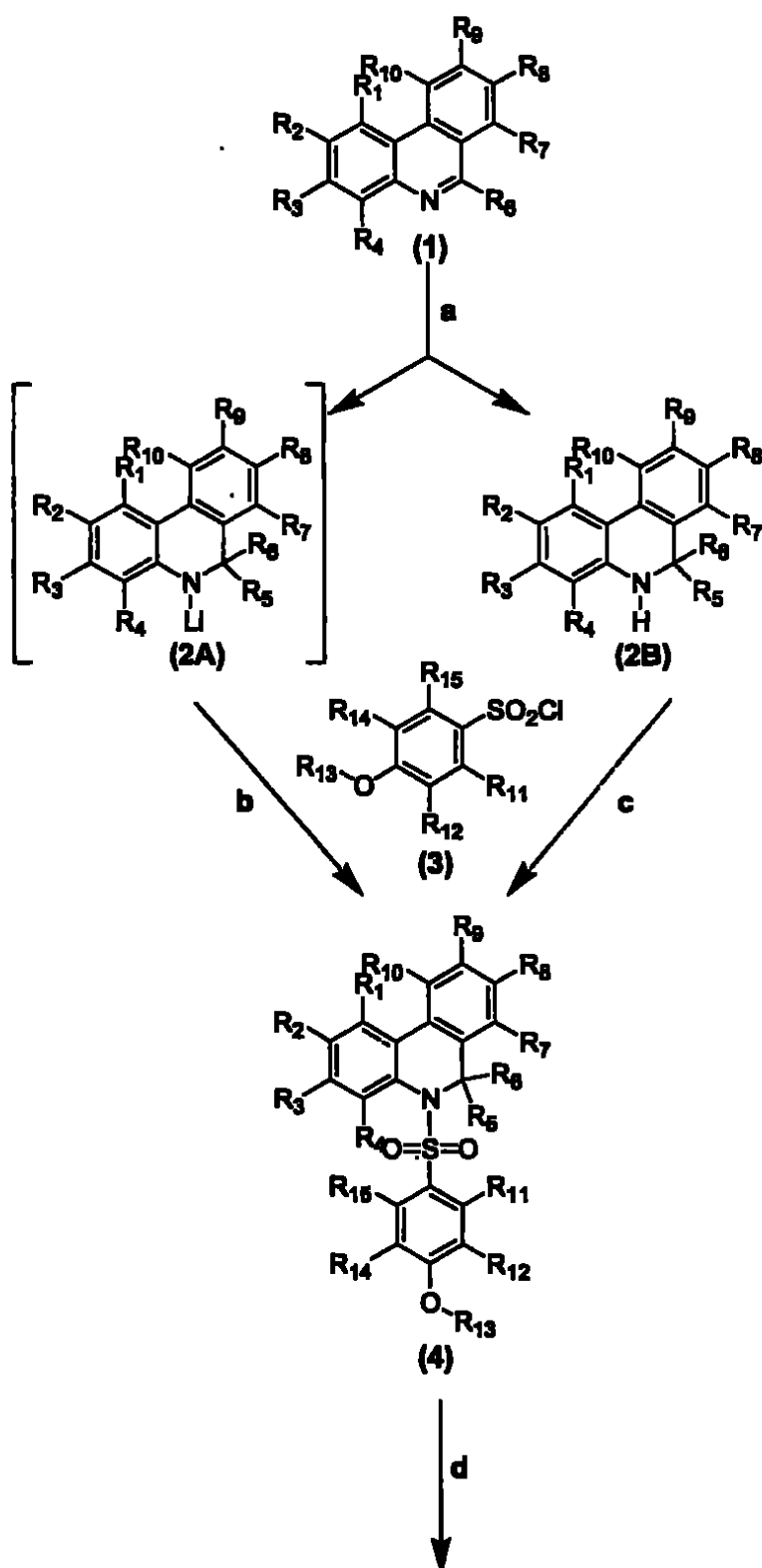
R is hydrogen or alkyl;

382 45

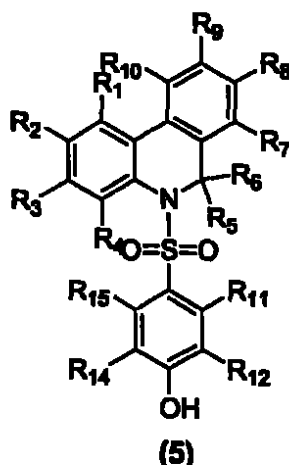
where the remaining substituents are as defined above.

[0048] The compounds of the present invention can be prepared from commercially available starting materials, compounds known in the literature, or readily prepared intermediates, by employing standard synthetic methods and procedures known to those skilled in the art. Standard synthetic methods and procedures for the preparation of organic molecules and functional group transformations and manipulations can be readily obtained from the relevant scientific literature or from standard textbooks in the field. Although not limited to any one or several sources, classic texts such as Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999 are useful and recognized reference textbooks of organic synthesis known to those in the art. The following synthetic schemes are designed to illustrate, but not limit, general procedures for the preparation of compounds of Formula (I) and Formula (II). An exemplary general procedure for the convenient preparation of such poly-substituted, dihydrophenanthridines is shown in the following schemes:

Scheme I



383 45



- a. R₅Li, ether solvent, -78 °C to RT; b. (3) at -78 °C to RT; c. (3), pyridine, 80 °C;
 d. When R₁₃ is methyl: BBr₃, cyclohexane, methylene chloride, 2 - 24h., or when OR₁₃ is carbonate: 1N NaOH, methanol (1:1), 75 °C, 12h.

[0049] In scheme I, step a, a suitably substituted phenanthridine (1), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said phenanthridines, including the schemes described below; wherein, R₁ through R₁₀ are herein before defined, is reacted with an R₅-Li reagent, either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the formation of lithium reagents, in a suitable solvent, such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, or the like, at temperatures between -78°C and room temperature. The lithium amide salt (2A) is reacted *in situ* with a suitably substituted sulfonyl chloride (3), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said sulfonyl chlorides, including the schemes VII, VIII, IX, X, and XI described below, and exemplified in the experimental section at temperatures between -78°C and room temperature. Alternatively, the suitably substituted dihydrophenanthridine (2B) can be isolated and reacted in a separate step with a suitable sulfonyl chloride (3), as previously described, in a non-reactive solvent, such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or typically dichloromethane, and the like, at temperatures between -78 °C and room temperature.

[0050] A methyl ether (4); wherein, R₁₃ is a methyl group, can be demethylated in step d to the corresponding phenol (5) by contacting (4) with boron tribromide in the presence of an excess of olefin or cycloolefin, such as cyclohexane, acting as a bromine and hydrogen bromide scavenger, in a suitably halogenated solvent

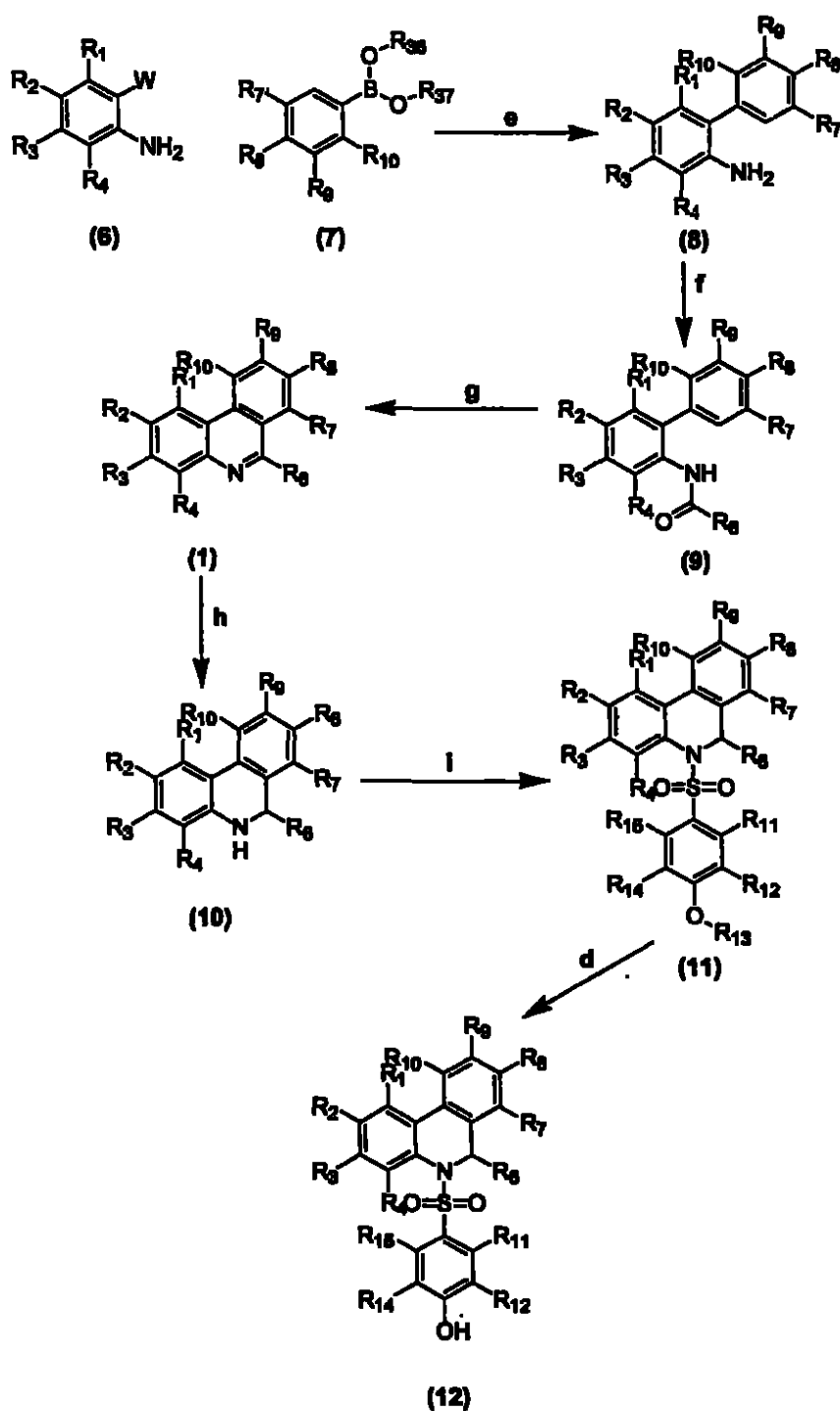
such as chloroform, 1,2-dichloroethane, or dichloromethane, and the like. Alternatively, the methyl ether (4) can be de-methylated to phenol (5) by contacting (4) with boron trichloride, in the presence of quaternary ammonium iodides, such as tetrabutylammonium iodide, in a suitably halogenated solvent, such as chloroform, 1,2-dichloroethane, or dichloromethane, and the like, at temperatures between -78°C and room temperature for two to twenty-four hours.

[0051] If R_{13} is a benzyl or diphenylmethyl protecting group, removal by suitably compatible hydrogenolysis techniques, known in the literature for effecting such transformations, such as hydrogen and 5% palladium-on-carbon catalysts will afford the desired phenol (5).

[0052] If $-\text{OR}_{13}$ is a carbonate moiety, treatment of (4) with a 1 N sodium hydroxide solution in methanol at typically 40°C to 75°C , for a length of time, typically about twelve hours, will remove the protecting group to afford the desired phenol (5).

384

Scheme II



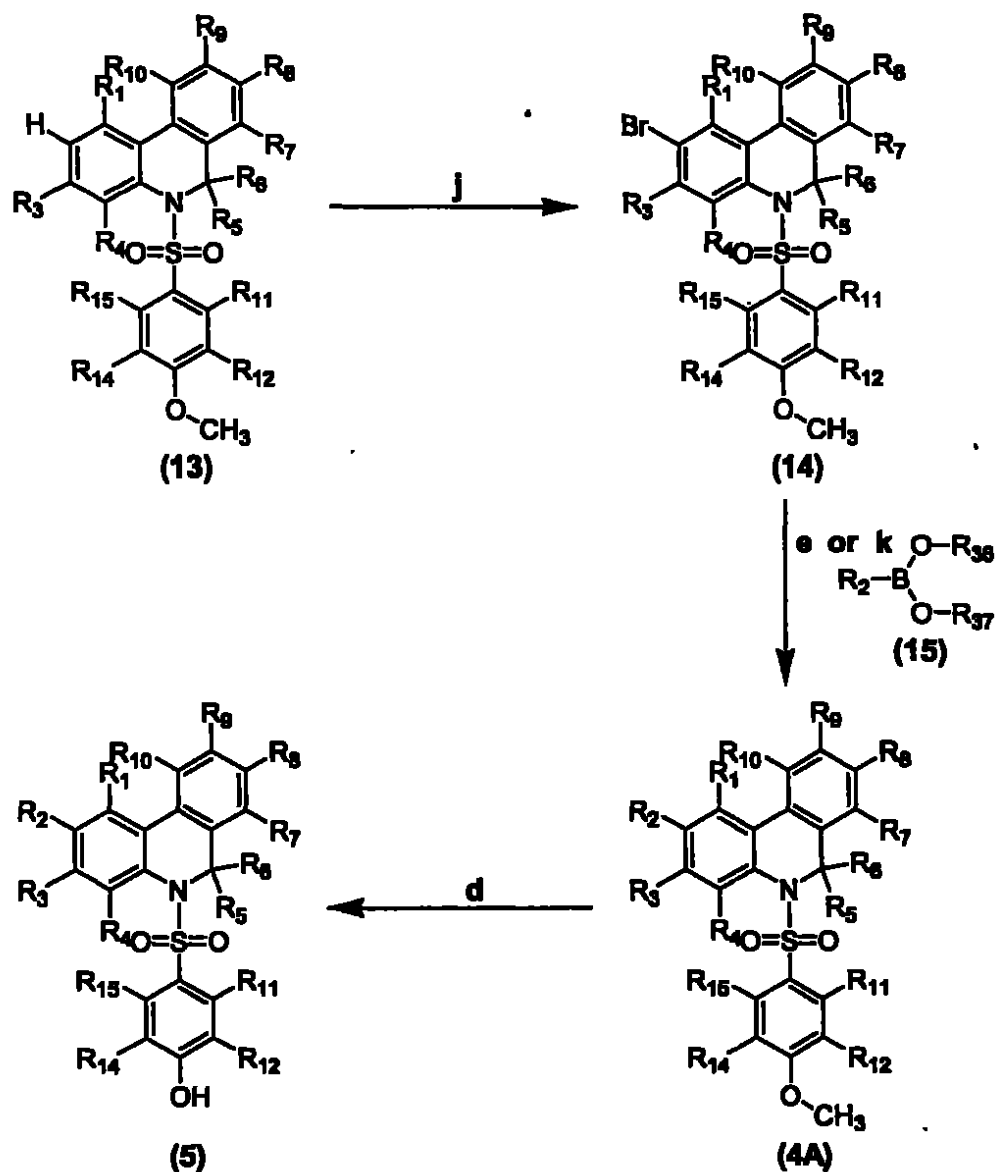
e. Pd(dppf)Cl₂, 5 mole%, THF, 5N NaOH, 23 - 70 °C, 6 - 12h.; **f.** R₆COCl or (R₆CO)₂O, CH₂Cl₂, 2 - 12h.; **g.** POCl₃, acetonitrile, 85 °C, 3h., or polyphosphoric acid, 120 °C, 24 - 48h.; **h.** NaBH₄ (8 eq), trifluoroacetic acid (2 eq), THF, reflux, 8 - 16h.; **i.** (3), triethylamine, CH₂Cl₂, 4 - 48h.; or (3), pyridine, 80 °C; **d.** When R₁₃ is methyl: BBr₃, cyclohexene, dichloromethane, 2 - 24h., or when OR₁₃ is carbonate: 1N NaOH, methanol (1:1), 75 °C, 12h.

[0053] In scheme II, step e, a suitably substituted haloaniline (6); wherein, W is a chlorine, bromine, or iodine atom, or triflate ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) moiety, either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said haloanillines or triflates, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R_1 through R_4 are herein before defined, is reacted with a suitably substituted phenylboronic acid or ester (7), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said phenylboronic acids; wherein, R_7 through R_{10} are herein before defined, and R_{36} and R_{37} , are independently, hydrogen or ($\text{C}_1\text{--C}_4$) lower straight chain or ($\text{C}_3\text{--C}_6$) branched chain alkyl moieties, such as methyl, ethyl, and isopropyl, or where R_{36} and R_{37} are taken together, a pinacol moiety, in the presence of a coupling catalyst. The biphenylamine (8) is reacted in step f with an acid chloride or anhydride, wherein; R_8 is herein before defined, in a suitable solvent such as chloroform, 1,2-dichloroethane, or dichloromethane, and the like, optionally in the presence of an acid scavenger such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or potassium carbonate, and the like, and further optionally in the presence of a known acylation promoter or catalyst, such as 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine at -20°C to room temperature for several hours. In step g, treatment of the acylated biphenylamine (9) with phosphorous oxychloride in acetonitrile at 85°C for typically three hours or treatment with polyphosphoric acid (neat) at 120°C for typically 24 - 48 hours afforded phenanthridine (1). The phenanthridine (1) may be reduced in step h to the corresponding dihydrophenanthridine (10) with various reducing agents, such as sodium borohydride in the presence of an acid promoter or catalyst such as acetic acid, or trifluoroacetic acid, and the like, and in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, at an elevated temperature for eight to sixteen hours. The dihydrophenanthridine (10) may also be known in the literature, or prepared according to methods known and established for preparing said dihydrophenanthridines. The dihydrophenanthridine (10) may be sulfonylated to the sulfonamide (11) by contacting (10) with a sulfonyl chloride (3) in the presence of an acid scavenger such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine, and the like, in a suitable solvent such as chloroform, 1,2-dichloroethane, or dichloromethane from 4 - 48 hours at room temperature. Alternatively, the dihydrophenanthridine (10) and sulfonyl chloride (3) may

385-48

be heated at 80°C in pyridine for several hours to afford the sulfonamide (11). The protected phenol may be de-protected to phenol (12) as previously described for step d.

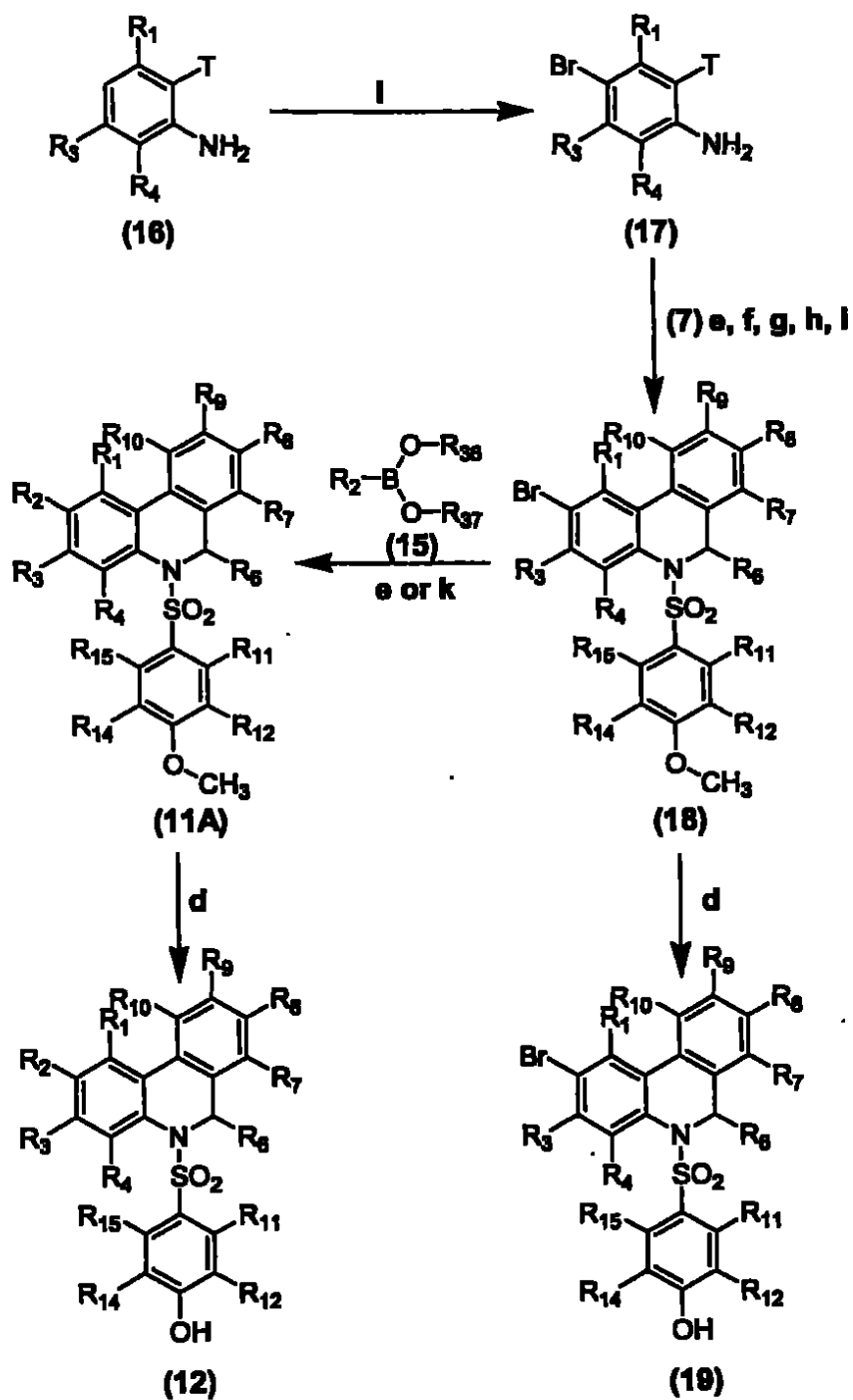
Scheme III



j. Excess bromine added over 7 hours, acetic acid, 50 °C; **e.** $Pd(dppf)Cl_2$, 5 mole%, THF, 5N NaOH, 23 - 70 °C, 6 - 12h. or **k.** tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), 15 mole%, $R_2-B(OR_{36})(OR_{37})$ (2 equiv.) (15), 2M Na_2CO_3 (3 equiv.), 1,4-dioxane, 100 °C, 1 - 6 hours; **d.** BBR_3 , cyclohexene, dichloromethane, -30 °C to room temperature, 2 - 24h.

[0054] In scheme III, the sulfonamide (13) may be brominated in step j with excess bromine in glacial acetic acid at 50 °C to afford (14), followed by a Suzuki reaction in steps e or k with (15); wherein, R_2 is herein before defined, in the presence of 1 – 10% coupling catalyst, such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), complex with dichloromethane (1:1) in tetrahydrofuran with two equivalents of a 5 N sodium hydroxide solution at room temperature to 70°C for 6 – 12 hours to afford (4A). Alternatively, (14) may be reacted with two equivalents of (15) in the presence of 1 – 15% coupling catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) and a 2 M aqueous sodium carbonate solution in 1,4 dioxane at 100°C for 1 – 6 hours. The protected phenol (4A) may be de-protected to phenol (5) as previously described for step d.

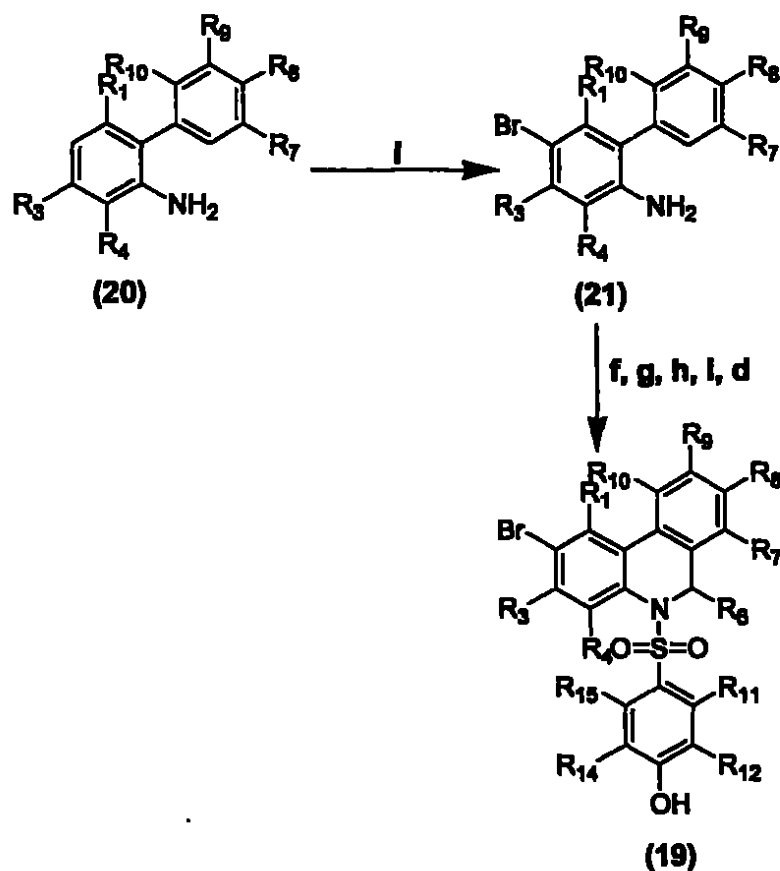
Scheme IV



l. KBr (1.2 equiv.), $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (1 mole%), sodium perborate (1.1 equiv.);
e. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 5 mole%, THF, 5N NaOH, 23 - 70 °C, 6 - 12h. or
k. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), 15 mole%, $\text{R}_2\text{-B}(\text{OR}_{36})(\text{OR}_{37})$
(2 equiv.) (15), 2M Na_2CO_3 (3 equiv.), 1,4-dioxane, 100 °C, 1 - 6 hours; f. R_6COCl or
 $(\text{R}_6\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 2 - 12h.; g. POCl_3 , acetonitrile, 85 °C, 3h., or polyphosphoric
acid, 120 °C, 24 - 48h.; h. NaBH_4 (8 eq), trifluoroacetic acid (2 equiv.), THF, reflux,
8 - 16h.; i. (3B) (Scheme VII), triethylamine, CH_2Cl_2 , 4 - 48h.; or (3B) (Scheme VII),
pyridine, 80 °C; d. BBr_3 , cyclohexane, dichloromethane, 2 - 24h.

[0055] In scheme IV, step l, a suitably substituted aniline (16); wherein, T is an iodine atom, or a triflate ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) moiety, either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said haloanilines or triflates, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R_1 , R_3 , and R_4 are herein before defined, is reacted with potassium bromide, ammonium molybdate tetrahydrate, and sodium perborate in glacial acetic acid at room temperature for approximately three hours to afford the corresponding 4-bromoaniline (17). Coupling haloaniline (17) with a phenylboronic acid (7), as herein before defined, according to the previously described steps e, f, g, h, and i, will afford the 2-bromo dihydrophenanthridinesulfonamide (18). Further coupling of (18) with the boronic acid or ester (15), as herein before defined, according to the previously described steps e or k will afford the corresponding R_2 -substituted dihydrophenanthridinesulfonamide (11A). The protected phenols (11A) or (18) may be de-protected to the corresponding phenols (12) or (19) as previously described for step d.

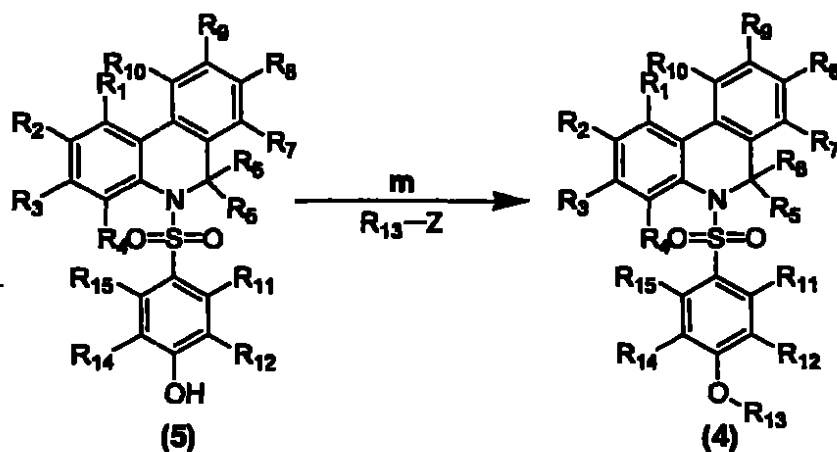
Scheme V



I. KBr (1.2 equiv.), $(NH_4)_8Mo_7O_{24} \cdot 4 H_2O$ (1 mole%), sodium perborate (1.1 equiv.);
 f. R_6COCl or $(R_6CO)_2O$, CH_2Cl_2 , 2 - 12h.; g. $POCl_3$, acetonitrile, 85 °C, 3h., or
 polyphosphoric acid, 120 °C, 24 - 48h.; h. $NaBH_4$ (8 eq), trifluoroacetic acid (2 equiv.),
 THF, reflux, 8 - 16h.; i. (3B), triethylamine, CH_2Cl_2 , 4 - 48h.; or (3B) (Scheme VII),
 pyridine, 80 °C; d. BBr_3 , cyclohexane, dichloromethane, 2 - 24h.

[0056] As an alternative to scheme IV, scheme V may be employed; wherein, the pre-formed biphenylamine (20), is brominated according to the previously described step I, followed by the previously described steps f, g, h, i, and optionally d to afford the protected phenol (18) or de-protected phenol (19).

Scheme VI

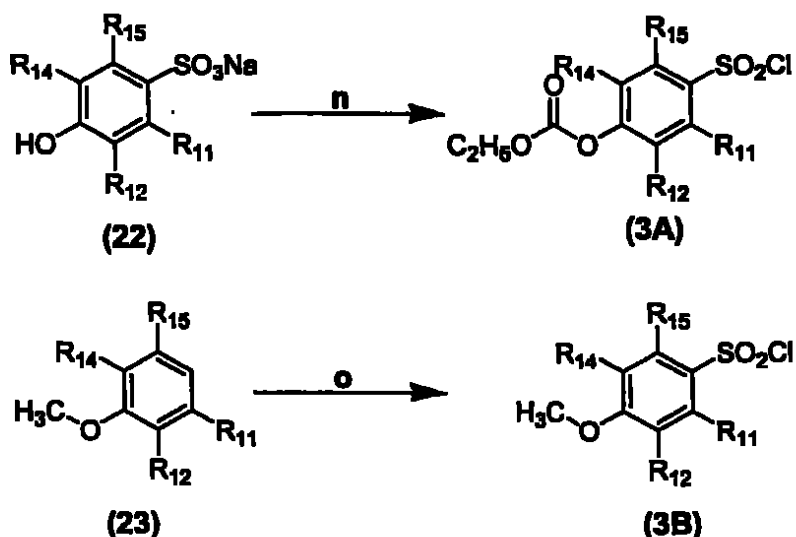


m. $\text{R}_{13}\text{-Z}$, base, solvent

[0057] A pro-drug is a compound of Formula (I) or Formula (II) that could facilitate absorption, inhibit or facilitate metabolism, affect distribution, or alter excretion of the pharmaceutically active agent. A pro-drug may be converted to the active pharmaceutical species by hydrolytic, enzymatic, or metabolic transformations. In scheme VI, the desired phenol (5) may be protected by alkylation or acylation of phenol (5) to prepare (4). This could be for the purpose of further synthetic elaboration, or for the reason of preparing pro-drugs, metabolites, or conjugates of (5). Consequently, $\text{R}_{13}\text{-Z}$; wherein, R_{13} is as herein before defined, and Z is a leaving group, such as, but not limited to, a chlorine, bromine, or iodine atom, or a triflate ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) or anhydride moiety, or a hydroxy (such as in Mitsunobu chemistry) moiety, is reacted under alkylating or acylating conditions with (5), optionally in the presence of a base, such as, but not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, triphenylphosphine, or potassium carbonate, and the like, and further optionally in the presence of a known promoter or catalyst, such as 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine at -78°C to 80°C for several hours to afford the protected phenol (4).

388-51

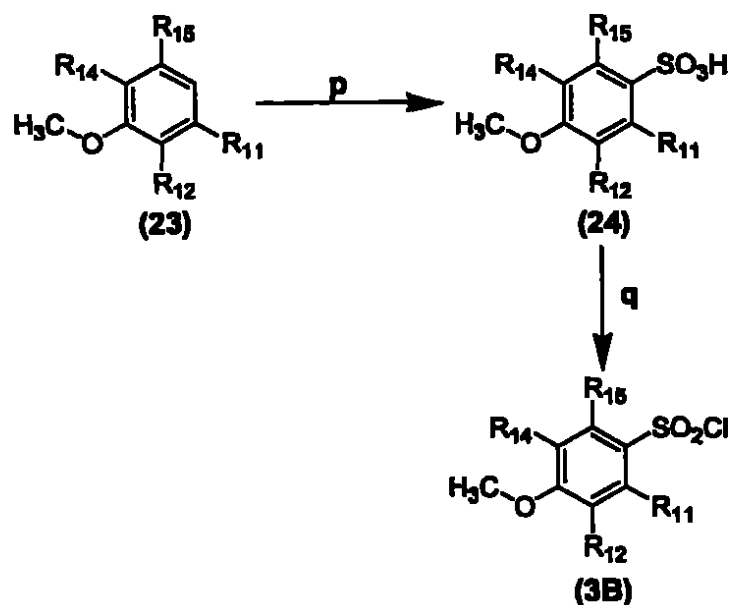
Scheme VII



n. a. NaOH, ethyl chloroformate, water, 12h., b. dimethylformamide, thionyl chloride, toluene, 100 °C, 12h.; o. chlorosulfonic acid (2 equiv.), 0 °C to room temperature, 12h.

[0058] In scheme VII, step n, a suitably substituted sulfonic acid (22), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said sulfonic acids, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R₁₁, R₁₂, R₁₄, and R₁₅ are herein before defined, is reacted with a base such as sodium or potassium hydroxide and an alkyl chloroformate in water for up to 12 hours, followed by thionyl chloride in an aromatic hydrocarbon such as toluene at up to 100°C for up to 12 hours to afford the corresponding sulfonyl chloride (3A). Alternatively, in scheme VII, step o, a suitably substituted anisole (23), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said anisoles, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R₁₁, R₁₂, R₁₄, and R₁₅ are herein before defined, is reacted with two equivalents of chlorosulfonic acid at 0°C and allowed to stir at room temperature for up to 12 hours to afford the corresponding sulfonyl chloride (3B). The structures (3A) and (3B) are specific embodiments of structure (3) and may be substituted for the more general (3) in schemes where appropriate.

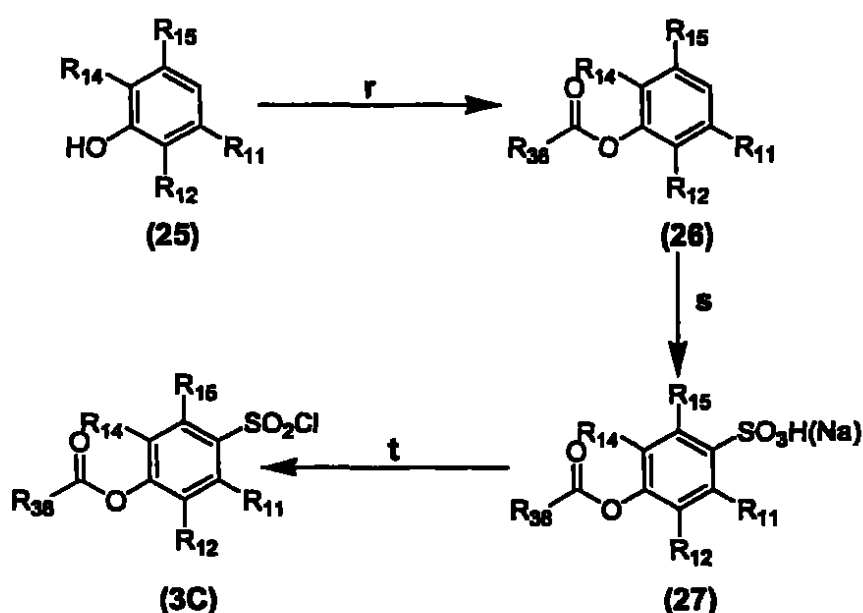
Scheme VIII



p. H₂SO₄, 20% SO₃, 100 °C; q. PCl₅ or dimethylformamide, thionyl chloride, toluene, 100 °C.

[0059] Similarly, in scheme VIII, step p, the anisole (23) is reacted with concentrated sulfuric acid - 20% sulfur trioxide complex at 100°C, followed in step q by phosphorus pentachloride or dimethylformamide and thionyl chloride in an aromatic hydrocarbon such as toluene at 100°C to also afford (3B).

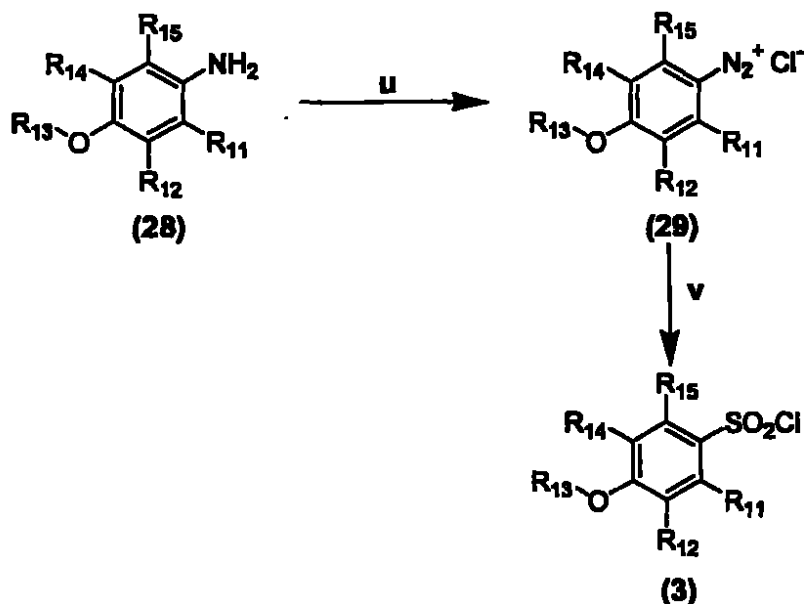
Scheme IX



r. $R_{38}-CO_2H$, trifluoroacetic anhydride, trifluoroacetic acid, 0 - 5 °C; s. a. oleum (18-24%), trifluoroacetic anhydride (2 equiv.), trifluoroacetic acid, 0 - 5 °C, b. Na_2CO_3 , water (for salt formation); t. dimethylformamide, thionyl chloride, toluene, 100 °C, 12h.

[0060] In scheme IX, step r, a suitably substituted phenol (25), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said phenols, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , and R_{15} are herein before defined, is reacted with an organic acid, $R_{38}-CO_2H$; wherein, R_{38} is the above defined R or $R_{17}-X-R_{18}$, and trifluoroacetic anhydride in trifluoroacetic acid at 0 to 5 °C to afford the corresponding (26). Treatment of (26) in step s with oleum (18 – 24%) and trifluoroacetic anhydride (2 equivalents) in trifluoroacetic acid at 0 to 5°C , followed optionally by sodium or potassium carbonate in water, affords the free sulfonic acid or its corresponding sodium or potassium salt (27). Treatment of (27) in step t with dimethylformamide and thionyl chloride in an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene at up to 100°C for up to 12 hours affords the acylated sulfonyl chloride (3C). The acylated moiety (3C) is a specific embodiment of structure (3) and may be substituted for the more general (3); where appropriate, to form protected phenols and pro-drugs according to Formula (I).

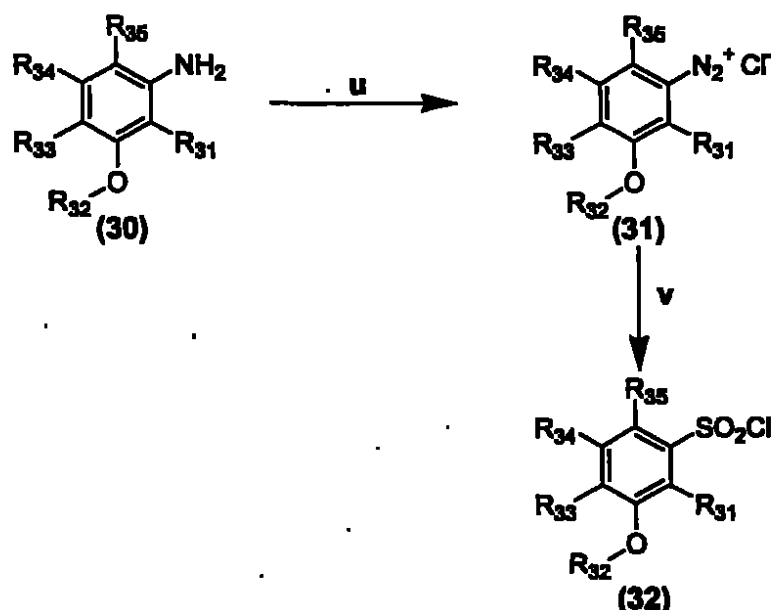
Scheme X



u. NaNO_2 , HCl , -10°C ; v. Sulfur dioxide, copper (I) chloride, acetic acid, HCl , $-10 - +10^\circ\text{C}$.

[0061] In scheme X, step u, a suitably substituted *para*-anisidine (28), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said *para*-anisidines, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , and R_{15} are herein before defined, is reacted with sodium nitrite and hydrochloric acid at -10°C to form the corresponding diazonium salt (29). Treatment of (29) in step v with sulfur dioxide and copper (I) chloride in acetic acid and hydrochloric acid at -10 to $+10^\circ\text{C}$ affords the corresponding sulfonyl chloride (3).

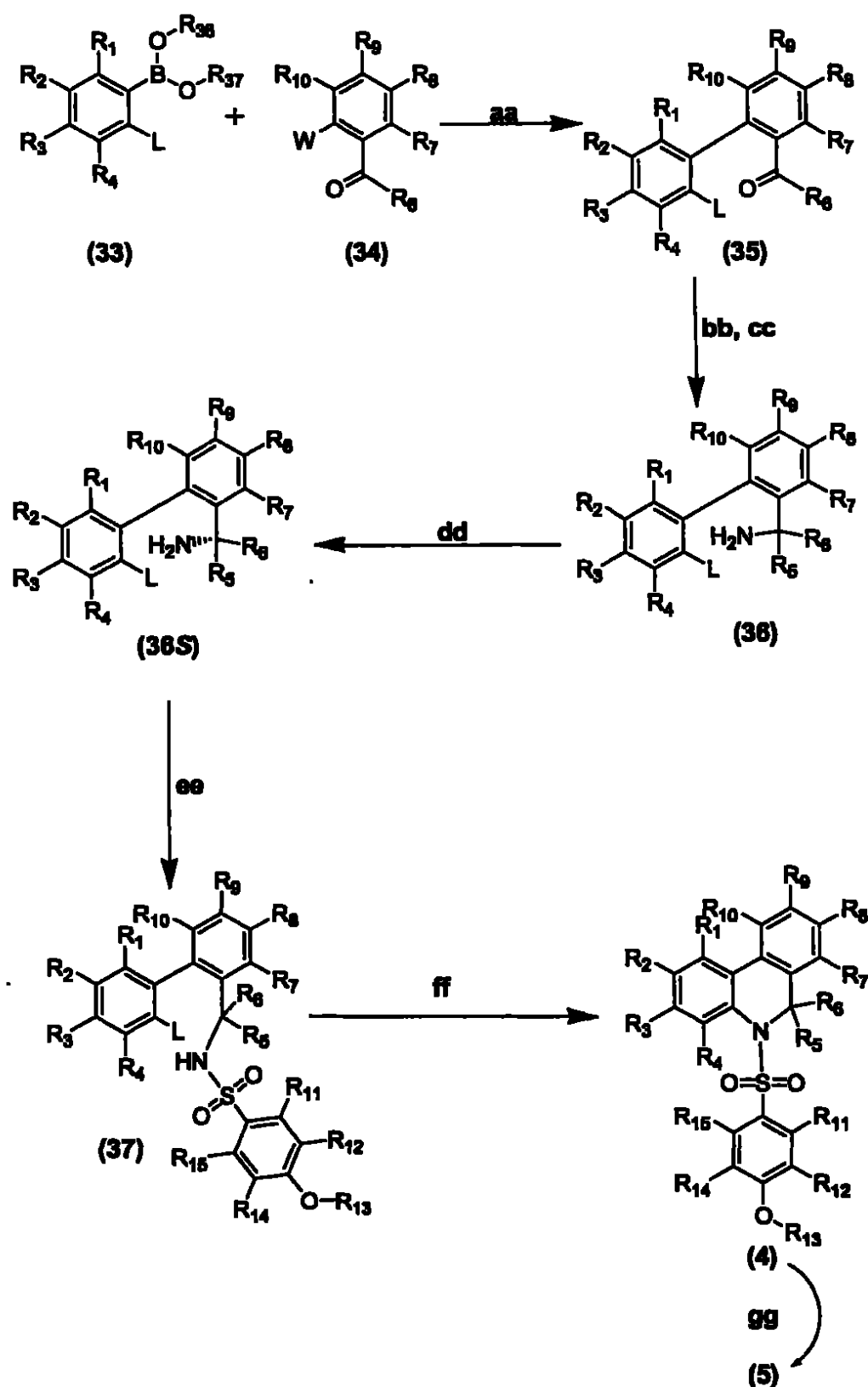
Scheme XI



u. NaNO_2 , HCl , -10°C ; v. Sulfur dioxide, copper (I) chloride, acetic acid, HCl , $-10 - +10^\circ\text{C}$.

[0062] In analogous fashion, compounds of Formula (II) may be prepared following all the above schemes with the appropriately substituted starting materials and reagents. In particular, following again steps u and v in scheme XI, a suitably substituted *meta*-anisidine (30), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said *meta*-anisidines, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , and R_{35} are herein before defined, is reacted with sodium nitrite and hydrochloric acid at -10°C to form the corresponding diazonium salt (31). Treatment of (31) in step v with sulfur dioxide and copper (I) chloride in acetic acid and hydrochloric acid at -10 to $+10^\circ\text{C}$ affords the corresponding sulfonyl chloride (32). Sulfonyl chloride (32) may be substituted for sulfonyl chloride (3) in any scheme to afford the corresponding *meta*-substituted phenols or protected phenols of Formula (II).

Scheme XII



aa. Pd(OAc)₂, K₂CO₃, tetrabutylammonium bromide, THF, 60°C, 2 - 12h; **bb.** NH₄OAc, MeOH, 60°C; **cc.** When R₅ is hydrogen, NaCNBH₃, MeOH, 60°C, 12h; **dd.** (R)-(+)-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphorinane, 2-butanone; **ee.** (3) or (32) wherein R₁₃ or R₃₂ is methyl: triethylamine, CH₂Cl₂, 2 - 12h; **ff.** K₂CO₃, DMF,

100°C, 12h; gg. When R₁₃ or R₃₂ is methyl: BBr₃, cyclohexene, dichloromethane, 2 – 24h.

[0063] In Scheme XII, step aa, a suitably substituted arylboronic acid or ester (33), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said arylboronic acids or esters, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, L is a fluorine or chlorine atom, R₁ through R₄, and R₃₆ and R₃₇ are herein before defined, in the presence of a coupling catalyst, is reacted with a suitably substituted alkyl aryl ketone (34), either commercially available, known in the literature, or prepared according to methods known and established for the preparation of said alkyl aryl ketones, including procedures exemplified in the experimental section of this application; wherein, W and R₆ through R₁₀ are herein before defined. The biphenylketone (35) is reacted in step bb with an ammonium source, such as ammonium chloride or ammonium acetate, and the like, either commercially available, or known in the literature, in a suitable solvent such as methanol, toluene, tetrahydrofuran, 1,2-dichloroethane, and the like, optionally in the presence of an acid catalyst such as *p*-toluenesulfonic acid or pyridinium *p*-toluenesulfonate, followed in a second step cc by reduction of the intermediate imine with an acceptable hydride source, such as sodium cyanoborohydride, sodium borohydride, lithium aluminum hydride, or diisobutylaluminum hydride, or the like. The intermediate imine can be isolated or not isolated. The conjugate base of a suitable, nucleophilic R₅, such as methyl lithium, *tert*-butyllithium, and the like, may be substituted for the hydride source to afford a tertiary biphenylamine as the product of step cc. The biphenylamine (36) can be separated into its respective enantiomers (36*S*) and (36*R*) by subjecting (36) to either an analytical chiral separation, an enzymatic or chemical resolution, or a *de novo* enantiospecific synthesis of either (36*S*) or (36*R*) according to methods known and established in the literature for the enantiospecific synthesis of benzylic amines. The chemical resolution in step dd is carried out by employing a suitable chiral acid, either commercially available or known in the literature, according to methods known and established for the resolution of benzylic amines. The biphenylamine, either as the racemate or enantiomerically pure, is then reacted in step ee with (3) or (32) or an anhydride, in a suitable solvent such as acetonitrile, 1,2-dichloroethane, or dichloromethane, and the like, optionally in the presence of an acid scavenger such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or potassium carbonate, and the like, and

further optionally in the presence of a known acylation promoter or catalyst, such as 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine at -20°C to room temperature for several hours. In step ff, treatment of the sulfonamide (37) with potassium carbonate in *N,N*-dimethylformamide at 100°C for 24 - 48 hours affords the phenanthridine (4), or optionally a solution can be heated with microwave irradiation for typically seven to ten minutes in suitable solvents conducive to microwave-assisted reactions. The protected phenol may be de-protected in step gg to phenol (5) as previously described.

[0064] The compounds of this invention are useful in the treatment of the inflammatory component of diseases and are therefore particularly useful in treating atherosclerosis, myocardial infarction, congestive heart failure, arthritis, inflammatory bowel disease, type II diabetes, osteoarthritis, asthma and any other autoimmune disease in humans or other mammals which comprises administering to a human or other mammal an antiinflammatory effective amount of a compound of the present invention.

[0065] Representative compounds of this invention were evaluated in the following standard pharmacological test procedures which demonstrated the antiinflammatory activity for the compounds of this invention. The test procedures used and the results obtained are briefly described below.

Test procedures:

a) Cells

[0066] T-175 flasks of 100% confluent HAECT-1 cells (immortalized human aortic endothelial cells) were washed with 8 mL of HBSS (HEPES buffered saline solution) and infected for four hours with 6 mL of a 1:10 dilution of Ad5-wt-hER α virus (an adenovirus transfection vector that mediates CMV promoter driven expression of human ER α) in phenol red free Endothelial Cell Basal medium (Clonetics, San Diego CA, Catalog # CC-3129) containing 0.25% bovine serum albumin (EBM-BSA). After four hours, cells were washed with EBM-BSA and incubated overnight in the same medium. Following overnight incubation, cells were washed with EBM-BSA and infected for 2 hours with 6 mL of a 1:10 dilution of Ad5-3x(NF κ B).Luc virus (Adenovirus luciferase expression vector driven by 3 repeats of the MHC NF κ B site 5' to the thymidine kinase promoter) in EBM-BSA. After two hours, cells were washed and incubated at 34°C for 1 hour. Cells were then washed, trypsinized, counted and resuspended in 95%FBS / 5% dimethylsulfoxide at a concentration of 4×10^6 cells/mL,

frozen as 1 or 5 mL aliquots in cryo-vials and stored at -150°C . Control (no ER infection) cells were processed as above without Ad5-wt-hER α virus infection.

IL-6 and Creatine Kinase (CK) Test Procedure

[0067] ER α infected HAECT-1 cells or control cells were thawed, diluted 42x in warm EBM-BSA, plated into 96-well plates at 0.1 mL/well and incubated for 4 hours at 34°C . Test compounds were added to the cells as 2x stocks in EBM-BSA containing 2 ng/mL IL-1 β (R&D Systems) and the 96-well plates were returned to the incubator (34°C). After 15-20 hours, 100 μL aliquots of media were removed from the cells and assayed for IL-6 content using a BioSource human IL-6 ELISA Kit. Cells were subsequently washed with 300 μL of Dulbecco's phosphate buffered saline and lysed in 50 μL of Cell Culture Lysis Reagent (Promega). Luciferase was determined on a Wallac Victor² Luminometer (Gaithersburg, MD) using 10 μL of lysate and mixing with 100 μL of Promega Luciferase Assay reagent. Creatine kinase was determined from the rate of increase in A_{340} following addition of 100 μL of CK assay reagent (Sigma, cat. No 47-10) to the remainder of the cell lysate.

Data Analyses

[0068] For IC₅₀ and EC₅₀ calculations, mean IL-6, luciferase or CK values versus log₁₀ of the compound concentration were fitted to a four parameter logistic equation. The IC₅₀/EC₅₀ value, 'Hill slope', upper and lower limits of the curve were iteratively estimated.

Mice

[0069] Ovariectomized C57BL/6 mice (16-20 g) (Taconic) were separated into groups of eight mice each. After 5-7 days of recuperation, the mice were fed a chow diet or an atherogenic diet (15.75% fat, 1.25% cholesterol and 0.5% sodium cholate) (Purina diet #21539). EE or test compound was administered once daily by gavage in a methylcellulose/tween vehicle (0.1 ml per mouse) for 5 weeks. At the end of the experimental period, the liver was collected and uterine wet weight was recorded.

II. RNA Analysis

[0070] Liver total RNA was prepared by using Trizol reagent (BRL). Estrogen and compound regulation of NF- κ B target genes were verified by real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) using an ABI PRISM 7700 Sequence Detection System according to the manufacturer's protocol (Applied Biosystems). The data was analyzed using the Sequence Detector v1.7 software

(Applied Biosystems) and normalized to GAPDH using the Applied Biosystems primer set.

[0071] The following table summarizes the results obtained in the standard pharmacological test procedures described above.

Table 1. Effects of tested compounds on ER/NF- κ B, IL-6 and CK expression in Ad5-wt-ER α infected HAECT-1 cells.

Example #	ER/NF κ B		Interleukin-6		Creatine Kinase	
	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%) [*]	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)	EC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)
1	422	94	ND ^{**}	ND	1004	39
2	40	103	ND	ND	420	28
3	1512	97	ND	ND		<35%@10 μ M
4	54	101	ND	ND	48	23
5	433	102	ND	ND		<35%@10 μ M
6	474	92	ND	ND		<35%@10 μ M
7	470	07	ND	ND		<35%@10 μ M
8	672	89	ND	ND		<35%@10 μ M
9	125	89	ND	ND	455	26
10	61	95	ND	ND		<35%@10 μ M
11	168	115	ND	ND	117	37
12	682	93	ND	ND		<35%@10 μ M
13	>10,000		ND	ND		<35%@10 μ M
14	108	105	ND	ND	757	50
15	16	99	ND	ND		<35%@10 μ M
16	2276	89	ND	ND	3160	15
17	58	76	ND	ND		<35%@10 μ M
18	529	78	ND	ND		<35%@10 μ M
19	186	80	ND	ND		<35%@10 μ M
20	>10,000		ND	ND		<35%@10 μ M
21	831	85	ND	ND		<35%@10 μ M
22	163	96	ND	ND		<35%@10 μ M
23	>10,000		ND	ND		<35%@10 μ M
26	>10,000		ND	ND		<35%@10 μ M
27	>10,000		ND	ND		<35%@10 μ M
28	76	98	ND	ND		<35%@10 μ M
29	234	86	ND	ND		<35%@10 μ M
30	53	78	ND	ND		<35%@10 μ M
31	254	108	ND	ND		<35%@10 μ M
32	96	96	ND	ND	302	26

Example	ER/NFκB		Interleukin-6		Creatine Kinase	
#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*	IC ₅₀ (nM)	#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*
33	33	99	23.4	108	91	21
34	2845	89		35		<35%@10μM
35	707	94	ND	ND		<35%@10μM
36	690	60	ND	ND		<35%@10μM
38	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
39	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
40	27	99	ND	ND		<35%@10μM
41	815	75	ND	ND	429	24
42	83	99	ND	ND		<35%@10μM
43	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
44	85	94	ND	ND		<35%@10μM
45	357	92	ND	ND		<35%@10μM
46	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
47	60	89	ND	ND		<35%@10μM
48	525	107	ND	ND		<35%@10μM
49	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
50	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
51	56	106	ND	ND	77	27
52	68	95	ND	ND		<35%@10μM
53	764	76	ND	ND		<35%@10μM
54	423	87	ND	ND	839	24
55	>10,000		ND	ND	239	32
56	1436	100	ND	ND	750	34
57	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
58	>10,000		ND	ND		<35%@10μM
59	1723	102	ND	ND	2929	22
60	257	95	ND	ND		<35%@10μM
62	120	90	ND	ND		<35%@10μM
63	335	89	ND	ND		<35%@10μM
65	241	93	ND	ND		<35%@10μM
67	245	79	ND	ND		<35%@10μM

394

Example	ER/NFκB		Interleukin-6		Creatine Kinase	
#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*	IC ₅₀ (nM)	#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*
69	235	90	ND	ND		<35%@10μM
70	463	90	ND	ND		<35%@10μM
73	52	56	ND	ND		<35%@10μM
74	434	96	ND	ND		<35%@10μM
75	3928	116	ND	ND		<35%@10μM
76	1184	67	ND	ND		<35%@10μM
78	771	79	ND	ND		<35%@10μM
79	226	86	ND	ND		<35%@10μM
84	447	80	ND	ND		<35%@10μM
90	2550	108	ND	ND		<35%@10μM
94	382	105	ND	ND		<35%@10μM
95	678	89	ND	ND		<35%@10μM
99	ND**	ND	341	139	ND	ND
100	ND	ND	6.9	196	ND	ND
101	ND	ND	1281	74	ND	ND
102	ND	ND	5.4	156	ND	ND
103	ND	ND	47	141	85	9
104	ND	ND	171	43		9
105	ND	ND	92	>100	32	17
106	ND	ND	43	104	1418	22
107	ND	ND	1329	79	110	20
108	ND	ND	43	92	152	11
109	ND	ND	ND	ND	ND	ND
110	ND	ND	2340	38	954	-7
111	ND	ND	22	114	102	33
112	ND	ND	175	100	337	1
113	ND	ND	173	100	284	40
114	ND	ND	78	98		23
115	ND	ND	81	102	102	16
116	ND	ND	130	99	326	23
117	ND	ND	104	101	40	8
118	ND	ND	96	103		-16

Example	ER/NFκB		Interleukin-6		Creatine Kinase	
#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*	IC ₅₀ (nM)	#	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)*
119	ND	ND	18	35		21
120	ND	ND	6	153		10
121	ND	ND	30	113	107	29
122	ND	ND	464	37	805	14
123	ND	ND	7	154		2
124	ND	ND	224	19	624	4
125	ND	ND	54	94		22
126	ND	ND	40	99	661	61
127	ND	ND	ND	ND	ND	ND

*Efficacy values are relative to the maximal inhibition (ER/NF-κB or IL-6 test procedure) or stimulation (CK test procedure) observed with E2. ND = not determined.

[0072] E2 inhibits NF-κB and IL-6 expression in Ad5-wt-ER infected HAECT-1 cells with an IC₅₀ value around 1 nM and induces expression of creatine kinase in the same cells with similar potency (5.8 nM) (Table 1). In contrast, compounds of the present invention potently and efficaciously inhibit NF-κB and IL-6 expression in Ad5-wt-ER infected HAECT-1 cells but do not induce CK expression (Table 1) in an ER-dependent manner. The ability of compounds of the present invention to inhibit NF-κB and IL-6 expression without inducing CK activity (Table 1) demonstrates anti-inflammatory activity in the absence of classic estrogenic activity.

[0073] Based on the results obtained in the standard pharmacological test procedures, the compounds of this invention are selective antiinflammatory compounds described herein useful for the treatment and prevention of chronic inflammatory diseases without stimulating uterine and breast cell proliferation as found with classic estrogens.

[0074] Accordingly, the compounds of this invention are useful in treating or inhibiting osteoporosis and in the inhibition of bone demineralization, which may result from an imbalance in an individual's formation of new bone tissues and the resorption of older tissues, leading to a net loss of bone. Such bone depletion results in a range of individuals, particularly in post-menopausal women, women who have undergone bilateral oophorectomy, those receiving or who have received extended corticosteroid

therapies, those experiencing gonadal dysgenesis, and those suffering from Cushing's syndrome. Special needs for bone, including teeth and oral bone, replacement can also be addressed using these compounds in individuals with bone fractures, defective bone structures, and those receiving bone-related surgeries and/or the implantation of prosthesis. In addition to those conditions described above, these compounds can be used in treatment or inhibition of osteoarthritis, hypocalcemia, hypercalcemia, Paget's disease, osteomalacia, osteomalacia, multiple myeloma and other forms of cancer having deleterious effects on bone tissues.

[0075] The compounds of this invention are also active in the brain and are therefore useful for inhibiting or treating Alzheimer's disease, cognitive decline, decreased libido, senile dementia, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, insomnia, schizophrenia, and infertility. The compounds of this invention are also useful in treating or inhibiting benign or malignant abnormal tissue growth including, glomerulosclerosis, prostatic hypertrophy, uterine leiomyomas, breast cancer, scleroderma, fibromatosis, endometriosis, endometrial cancer, polycystic ovary syndrome, endometrial polyps, benign breast disease, adenomyosis, ovarian cancer, melanoma, prostate cancer, cancers of the colon, CNS cancers, such as glioma or astroblastoma.

[0076] The compounds of this invention are cardioprotective and are antioxidants, and are useful in lowering cholesterol, triglycerides, Lipoprotein (a) (Lp(a)), and low density lipoprotein (LDL) levels; inhibiting or treating hypercholesterolemia, hyperlipidemia, cardiovascular disease, atherosclerosis, acute coronary syndrome, peripheral vascular disease, restenosis, and vasospasm, and inhibiting vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage.

[0077] The compounds of this invention are also useful in treating disorders associated with inflammation or autoimmune diseases, including inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis), arthritis (rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, osteoarthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis), pleurisy, ischemia/reperfusion injury (e.g. stroke, transplant rejection, myocardial infarction, etc.), asthma, chronic obstructive pulmonary disease, giant cell arteritis, prostatitis, uveitis, psoriasis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and sepsis.

[0078] The compounds of this invention are also useful in treating or inhibiting ocular disorders including cataracts, uveitis, and macular degeneration and in treating skin conditions such as aging, alopecia, and acne.

[0079] The compounds of this invention are also useful in treating or inhibiting metabolic disorders such as disorders of lipid metabolism, appetite (e.g. anorexia nervosa and bulimia), or type-II diabetes.

[0080] Compounds in this invention are also useful in treating or inhibiting bleeding disorders such as hereditary hemorrhagic telangiectasia, dysfunctional uterine bleeding, and combating hemorrhagic shock.

[0081] The compounds of this invention are useful in disease states where amenorrhea is advantageous, such as leukemia, endometrial ablations, chronic renal or hepatic disease or coagulation diseases or disorders.

[0082] It is understood that the effective dosage of the active compounds of this invention may vary depending upon the particular compound utilized, the mode of administration, the condition, and severity thereof, of the condition being treated, as well as the various physical factors related to the individual being treated. It is projected that compounds of this invention will be administered at an oral daily dosage of from about 0.05 mg to about 30 mg per kilogram of body weight, preferably administered in divided doses two to six times per day, or in a sustained release form. For most large mammals, the total daily dosage is from about 3.5 mg to about 2100 mg, preferably from about 3.5 to about 5 mg. In the case of a 70 kg human adult, the total daily dose will generally be from about 3.5 mg to about 2100 mg and may be adjusted to provide the optimal therapeutic result.

[0083] The compounds of this invention can be formulated neat or with a pharmaceutical carrier for administration, the proportion of which is determined by the solubility and chemical nature of the compound, chosen route of administration and standard pharmacological practice. The pharmaceutical carrier may be solid or liquid.

[0084] A solid carrier can include one or more substances which may also act as flavoring agents, sweetening agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, or tablet-disintegrating agents; it can also be an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient.

[0085] Solid dosage unit forms or compositions such as tablets, troches, pills, capsules, powders, and the like, may contain a solid carrier binder such as gum

tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose, or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both.

[0086] Liquid carriers are used in preparing liquid dosage forms such as solutions, suspensions, dispersions, emulsions, syrups, elixirs and pressurized compositions. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both, or pharmaceutically acceptable oils or fats. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (partially containing additives as above, e.g. cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution); alcohols, including monohydric alcohols such as ethanol and polyhydric alcohols such as glycols and their derivatives; lethicins, and oils such as fractionated coconut oil and arachis oil. For parenteral administration, the liquid carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are useful in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be a halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

[0087] A liquid pharmaceutical composition such as a syrup or elixir may contain, in addition to one or more liquid carriers and the active ingredients, a sweetening agent such as sucrose, preservatives such as methyl and propyl parabens, a pharmaceutically acceptable dye or coloring agent, or a flavoring agent such as cherry or orange flavoring.

[0088] Liquid pharmaceutical compositions which are sterile solutions or suspensions can be administered intraocularly or parenterally, for example, by intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the

extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy injectability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing a liquid carrier, for example, water, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The liquid carrier may be suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose.

[0089] The compounds of the present invention may also be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. For administration by intranasal or intrabronchial inhalation or insufflation, the compounds of this invention may be formulated into an aqueous or partially aqueous solution, which can then be utilized in the form of an aerosol. The compounds of this invention may be administered topically, or also transdermally through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, which is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semipermeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

[0090] The following describes the preparation of representative compounds of this invention. Compounds described as homogeneous were determined to be 98% or greater a single peak (exclusive of enantiomers) by analytical reverse phase chromatographic analysis with 254 nm UV detection. Melting points are reported as uncorrected in degrees centigrade. The infrared data is reported as wavenumbers at maximum absorption, ν_{max} , in reciprocal centimeters, cm^{-1} . Mass spectral data is reported as the mass-to-charge ratio, m/z ; and for high resolution mass spectral data, the calculated and experimentally found masses, $[M+H]^+$, for the neutral formulae M are reported. Nuclear magnetic resonance data is reported as δ in parts per million (ppm) downfield from the standard, tetramethylsilane; along with the solvent, nucleus, and field

strength parameters. The spin-spin homonuclear coupling constants are reported as J values in hertz; and the multiplicities are reported as a: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quintet; or br, broadened. Italicized elements or groups are those responsible for the chemical shifts. ^{13}C NMR chemical shift assignments were made by reasonable comparison to a full chemical shift assignment determination for Example 1, Step a. The yields given below are for informational purposes and may vary according to experimental conditions or individual techniques.

EXAMPLE 1

Step a)

5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0091] A stirred solution of phenanthridine (3.58 g, 20 mmol) in anhydrous diethyl ether (20 mL) was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 1.4 M methyllithium in diethyl ether (14.5 mL, 20.3 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (4.12 g, 20 mmol), as a solid, in a single aliquot. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature over one hour, poured into 1 N aqueous sodium hydroxide, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water, a 1 N hydrochloric acid solution, and a saturated, aqueous sodium chloride solution. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic phase was filtered through a short column of silica gel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a crude yellow oil (5.3 g, 73%). The crude oil was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a mixture of methyl *tert*-butyl ether-hexane (15:85) at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (2.02 g, 5.6 mmol, 28%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. $167\text{-}169\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS [(+ESI), m/z]: 366 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1585, 1495, 1430, 1330, 1260, 1160, 1080, 770, 720 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.4\text{ Hz}$, 1H, ArH-4), 7.43 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, ArH-10), 7.42 (td, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H, ArH-3), 7.38 (td, $J = 7.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H, ArH-2), 7.23 (dd, $J = 7.3, 1.1\text{ Hz}$, 1H, ArH-7), 7.17 (td, $J = 7.3, 1.2\text{ Hz}$, 1H, ArH-8), 7.12 (td, $J = 7.5, 1.1\text{ Hz}$, 1H, ArH-9), 6.94 (ddd, $J = 8.9,$

2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.54 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 3.62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.2 (s, 1C, ArC'-4'), 136.3 (s, 1C, ArC-6a), 132.5 (s, 1C, ArC-4a), 129.3 (s, 1C, ArC-10b), 128.8 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.4 (s, 1C, ArC'-1'), 128.3 (s, 1C, ArC-10a), 128.2 (s, 1C, ArC-3), 128.1 (s, 1C, ArC-8), 127.5 (s, 1C, ArC-2), 127.4 (s, 1C, ArC-9), 126.0 (s, 1C, ArC-7), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.1 (s, 1C, ArC-10), 113.4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53.9 (s, 1C, C-6), 21.7 (s, 1C, -CH₃-6);

Additional NMR experiments (NOE, COSY, HSQC, HMBC) confirmed the structural assignments and chemical shifts;

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69.02; H, 5.24; N, 3.83. Found: C, 69.19; H, 5.24; N, 3.82.

Step b)

4-[(6-Methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0092] A stirred suspension of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.73 g, 2.0 mmol) and cyclohexene (3.28 g, 40 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (12 mL, 12 mmol). After stirring for approximately four hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (20 mL) and diluted with dichloromethane. The mixture was washed sequentially with an aqueous potassium carbonate solution, a saturated, aqueous sodium chloride solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude residue (1.0 g). The crude residue was purified by preparative chromatography on a Blotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless oil.

Crystallization of the colorless oil from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.525 g, 1.5 mmol, 75%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 196-198°C;

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]⁻;

IR (Solid), ν_{max} : 3360, 1600, 1585, 1430, 1325, 1150, 1080, 830, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.17 (br s, 1H, -OH-4'), 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, ArH-4), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH-10), 7.41 (td,

398

$J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, ArH-3), 7.36 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH-2), 7.22 (dd, $J = 7.3, 1.2$, Hz, 1H, ArH-7), 7.18 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, ArH-8), 7.13 (td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, ArH-9), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.33 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.0 (s, 1C, ArC'-4'), 136.5 (s, 1C, ArC-6a), 132.6 (s, 1C, ArC-4a), 129.3 (s, 1C, ArC-10b), 128.8 (s, 1C, ArC-4), 128.7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.3 (s, 1C, ArC'-1'), 128.2 (s, 1C, ArC-10a), 128.0 (s, 1C, ArC-3), 127.4 (s, 1C, ArC-8), 127.3 (s, 1C, ArC-2), 126.8 (s, 1C, ArC-9), 125.9 (s, 1C, ArC-7), 123.6 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 114.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₇NO₃S: C, 68.36; H, 4.88; N, 3.99. Found: C, 68.05; H, 4.84; N, 3.88.

EXAMPLE 2

Step a)

(S)-5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0093] The enantiomers of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine, prepared in Example 1, were separated by automated preparative normal phase chiral chromatography on a Chiralpak AD[®] (25 cm x 5 cm) column, eluting with 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 10.2 minutes, monitored at 254 nm, was isolated to yield (S)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine* as a white, solid, single enantiomer, m.p. 183-185°C;

$T_R = 10.2$ minutes

$[\alpha]_D^{25} = +242.9^\circ$ ($c = 1\%$ solution, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.77 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, ArH-4), 7.44 - 7.36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH-7), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH-8), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH-9), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 3.82 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69.02; H, 5.24; N, 3.83. Found: C, 68.97; H, 5.26; N, 3.59.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

Step b)

4-[[*(S)*-6-Methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0094] The title compound was prepared from (*S*)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.32 g, 1.02 mmol), cyclohexene (0.26 mL, 2.54 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (6.1 mL, 6.1 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane, to yield 4-[[*(S)*-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.25 g, 0.72 mmol, 71%) as a white, solid, single enantiomer, m.p. 176-178 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +298.0^\circ$ (c = 1% solution, CHCl₃);

MS [(−ESI), *m/z*]: 350 [M−H][−];

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.15 (s, 1H, OH-4'), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-1), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-4), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.42 - 7.35 (m, 2H, ArH-2,3), 7.23 - 7.12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);
Anal. calcd for C₂₀H₁₇NO₃S · 0.30 H₂O: C, 67.32; H, 4.97; N, 3.93. Found: C, 67.09; H, 4.94; N, 3.70.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 3

Step a)

(*R*)-5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0095] The enantiomers of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine, prepared in Example 1, were separated by automated preparative normal phase chiral chromatography on a Chiralpak AD[®] (25 cm x 5 cm) column, eluting with 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 12.5 minutes, monitored at 220 nm, was isolated to yield (*R*)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine* as a white, solid, single enantiomer, m.p. 183-185°C;

T_R = 12.5 minutes

$[\alpha]_D^{25} = -239.02^\circ$ (c = 1% solution, CHCl₃);

MS [(+ESI), *m/z*]: 366 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-4), 7.44 - 7.36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH-7), 7.17 (t, *J* =

7.3 Hz, 1H, ArH-8), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH-9), 6.94 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 3.62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69.02; H, 5.24; N, 3.83. Found: C, 69.34; H, 5.51; N, 3.6.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

Step b)

4-[[*(R)*-6-Methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0096] The title compound was prepared from (*R*)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.38 g, 1.04 mmol), cyclohexene (0.27 mL, 2.61 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (6.27 mL, 6.27 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane, to yield 4-[[*(R)*-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.26 g, 0.74 mmol, 71%) as a white, solid, single enantiomer, m.p. 181-183°C;

$[\alpha]_D^{25} = -287.07^\circ$ ($c = 4.33$ mg / 50 mL, CHCl₃);

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 352 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.17 (s, 1H, OH-4'), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-1), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-4), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH-10), 7.42 - 7.35 (m, 2H, ArH-2,3), 7.23 - 7.12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₇NO₃S · 0.50 H₂O: C, 66.65; H, 5.03; N, 3.89. Found: C, 66.60; H, 4.77; N, 3.61.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 4

Step a)

2-Bromo5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0097] A stirred suspension of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.73 g, 2.0 mmol) was heated to 50°C in glacial acetic acid (20 mL) and treated drop-wise over seven hours with excess bromine (1.92 g, 12 mmol). After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate

and the precipitate filtered. The organic phase filtrate was washed sequentially with a saturated, aqueous sodium thiosulfate solution, a 1 N hydrochloric acid solution, and water. The organic phase was further washed sequentially with a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution until a basic extract was obtained, water, and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and the solvent removed *in vacuo* to afford a crude yellow solid (0.75 g, 1.7 mmol, 85%). The crude solid was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a mixture of methyl *tert*-butyl ether-hexane (15:85) at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a solid. Crystallization of the solid from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.43 g, 0.97 mmol, 48%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 192-194 °C;

MS [(+ESI), m/z]: 444/446 $[M+H]^+$, contains one bromine atom;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1585, 1495, 1440, 1330, 1260, 1160, 1080 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, ArH-3), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH-4), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH-10), 7.26 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, ArH-7), 7.22 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH-8), 7.14 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH-9), 7.01 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.58 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.64 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.4 (s, 1C, ArC'-4'), 136.4 (s, 1C, ArC-6a), 131.8 (s, 1C, ArC-4a), 131.5 (s, 1C), 131.0 (s, 1C), 130.8 (s, 1C), 128.8 (s, 1C), 128.7 (s, 2C, ArH'-2',6'), 128.2 (s, 1C, ArC'-1'), 127.5 (s, 1C), 127.0 (s, 1C), 126.4 (s, 1C), 126.1 (s, 1C), 123.5 (s, 1C), 120.4 (s, 1C), 113.6 (s, 2C, ArC'-3',5'), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈BrNO₃S: C, 56.76; H, 4.08; N, 3.15. Found: C, 56.77; H, 4.04; N, 2.97.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0098] A stirred suspension of 2-bromo-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (333 mg, 0.75 mmol) and cyclohexene (1.64 g, 20 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (5 mL, 5 mmol). After stirring for approximately four hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (20 mL) and

4003

diluted with dichloromethane. The mixture was washed sequentially with an aqueous potassium carbonate solution, a saturated, aqueous sodium chloride solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude orange residue (0.5 g). The crude residue was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min; and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.220 g, 0.51 mmol, 68%) as a homogeneous, off-white, crystalline solid, m.p. 201-203°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 428/430 [M-H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3390, 1600, 1585, 1495, 1430, 1325, 1150, 1130, 1080, 1070, 830 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.21 (br s, 1H, -OH-4'), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H, ArH-3), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH-4,10); 7.24 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H, ArH-7), 7.21 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, ArH-8), 7.14 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 6.89 (ddd, *J* = 8.8, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.36 (ddd, *J* = 8.7, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.2 (s, 1C, ArC'-4'), 136.6 (s, 1C, ArC-6a), 132.0 (s, 1C, ArC-4a), 131.4 (s, 1C), 130.9 (s, 1C), 130.7 (s, 1C), 128.8 (s, 1C), 128.7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127.5 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 126.6 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 126.0 (s, 1C), 123.4 (s, 1C), 120.2 (s, 1C), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53.7 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆BrNO₃S: C, 55.82; H, 3.75; N, 3.25. Found: C, 55.85; H, 3.63; N, 3.15.

EXAMPLE 5

Step a)

5-[(4-Methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0099] The title compound was prepared from phenanthridine (1.79 g, 10 mmol), 1.4 M methyllithium in diethyl ether (7.25 mL, 10.15 mmol), and 4-methoxy-3-methyl-benzenesulfonyl chloride (2.21 g, 10 mmol) according to the procedure and in

the same manner as described in Example 1, step a; and yielded after chromatographic purification and crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, 5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (2.1 g, 5.5 mmol, 55%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 171-173 °C;

MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1600, 1580, 1490, 1440, 1330, 1270, 1165, 1124, 1080, 910, 770, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.75 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, ArH-4), 7.44 - 7.35 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.22 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, ArH-7), 7.17 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, ArH-8), 7.10 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, ArH-9), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.75 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.65 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.77 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.4 (s, 1C, ArC'-4'), 136.3 (s, 1C, ArC-6a), 132.7 (s, 1C, ArC-4a), 129.5 (s, 1C, ArC-10b), 128.8 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 1C), 128.2 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 126.7 (s, 1C), 126.0 (s, 1C), 125.8 (s, 1C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 109.3 (s, 1C, ArC'-5'), 55.6 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53.9 (s, 1C, C-6), 21.7 (s, 1C, -CH₃-6), 15.5 (s, 1C, CH₃-3');

Anal. calcd for C₂₂H₂₁NO₃S: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.72; H, 5.33; N, 3.57.

Step b)

2-Methyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0100] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.758 g, 2 mmol), cyclohexene (3.28 g, 40 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (10 mL, 10 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 2-methyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.577 g, 1.58 mmol, 79%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 186-188°C;

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 364 [M-H]⁻;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3410, 1590, 1500, 1325, 1310, 1160, 1120, 1080, 725 cm⁻¹;

54
401

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.06 (br s, 1H, -OH-4'); 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-1), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-10), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, ArH-3), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-2), 7.23 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH-7), 7.18 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH-8), 7.12 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 1.74 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.2 (s, 1C, ArC'-4'), 136.5 (s, 1C, ArC-6a), 132.8 (s, 1C, ArC-4a), 129.4 (s, 1C, ArC-10b), 129.3 (s, 1C), 128.7 (s, 1C, ArC-4), 128.3 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 127.8 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 126.2 (s, 1C), 126.0 (s, 1C, ArC-7), 124.0 (s, 1C), 123.6 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 113.3 (s, 1C, ArC'-5'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.7 (s, 1C, -CH₃-6), 15.4 (s, 1C, -CH₃-3');
Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69.02; H, 5.24; N, 3.83. Found: C, 69.00; H, 5.20; N, 3.83.

EXAMPLE 6

Step a)

2-Bromo-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0101] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.4 g, 3.7 mmol) and bromine (4.0 g, 25.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step a; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, 2-bromo-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.0 g, 2.2 mmol, 59%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 219-221°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 458/460 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), *ν*_{max}: 1590, 1580, 1490, 1480, 1440, 1330, 1260, 1170, 1130 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH-3), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH-4), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-10), 7.25 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, ArH-7), 7.21 (td, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H, ArH-8), 7.11 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.66 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.79 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.5 (s, 1C, ArC'-4'), 136.5 (s, 1C, ArC-6a), 132.0 (s, 1C, ArC-4a), 131.6 (s, 1C, ArC-10b), 130.9 (s, 1C), 130.8 (s, 1C), 128.6 (s, 2C), 127.5 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 127.0 (s, 1C), 126.7 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 126.1 (s, 1C), 126.0 (s, 1C), 123.4 (s, 1C, ArC-1), 120.4 (s, 1C, ArC-10), 109.4 (s, 1C, ArC'-5'), 55.7 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.7 (s, 1C, -CH₃-6), 15.6 (s, 1C, -CH₃-3');

Additional NMR experiments (NOE) confirmed the ¹H NMR structural assignments and chemical shifts;

Anal. calcd for C₂₂H₂₀BrNO₃S: C, 57.65; H, 4.40; N, 3.06. Found: C, 57.67; H, 4.21; N, 2.94.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0102] The title compound was prepared from 2-bromo-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.535 g, 1.17 mmol), cyclohexene (2.46 g, 30 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (8 mL, 8.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(2-bromo-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol (0.348 g, 0.78 mmol, 67%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 193-195°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 444/446 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

MS [(-ESI), *m/z*]: 442/444 [M-H]⁻, contains one bromine atom;

IR (Solid), *ν*_{max}: 3420, 1605, 1590, 1500, 1440, 1325, 1280, 1160, 1120 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.13 (br s, 1H, -OH-4'), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH-3), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH-4), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH-7), 7.22 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H, ArH-8), 7.13 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.68 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.75 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.4 (s, 1C, ArC'-4'), 136.6 (s, 1C, ArC-6a), 132.1 (s, 1C, ArC-4a), 131.5 (s, 1C, ArC-10b), 130.9 (s, 1C), 130.7 (s, 1C), 129.3 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.0 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 126.2 (s, 1C), 126.1 (s, 1C), 126.0 (s, 1C), 124.2 (s, 1C), 123.4 (s, 1C, ArC-1), 120.2 (s, 1C, ArC-10), 113.4 (s, 1C, ArC'-5'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6), 15.4 (s, 1C, -CH₃-3');

402-68

Anal. calcd for $C_{21}H_{18}BrNO_3S$: C, 56.76; H, 4.08; N, 3.15. Found: C, 56.62; H, 3.74; N, 3.02.

EXAMPLE 7

Step a)

6-Butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0103] The title compound was prepared from phenanthridine (3.58 g, 20 mmol), 1.6 M *n*-butyllithium in hexanes (13.0 mL, 20.8 mmol), and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (4.12 g, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step a; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (5.16 g, 12.6 mmol, 63%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 127-129°C;

MS [(+ESI), m/z]: 408 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1330, 1270, 1170 cm^{-1} ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.75 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, ArH-4), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.41 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-3), 7.36 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-2), 7.20 – 7.15 (m, 2H, ArH-7,8), 7.11 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H, ArH-9), 6.93 (ddd, J = 9.0, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.52 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.16 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H, H-6), 3.61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.38 – 1.19 (m, 6H, -(CH₂)₃CH₃), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -(CH₂)₃CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.2 (s, 1C, ArC'-4'), 135.5 (s, 1C, ArC-6a), 132.5 (s, 1C, ArC-4a), 129.6 (s, 1C, ArC-10b), 128.7 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128.2 (s, 1C, ArC-3), 127.9 (s, 1C, ArC-8), 127.5 (s, 1C, ArC-2), 127.4 (s, 1C, ArC-9), 126.4 (s, 1C, ArC-7), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.1 (s, 1C, ArC-10), 113.4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 58.0 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 33.8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 27.5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.4 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃);

Anal. calcd for $C_{24}H_{25}NO_3S$: C, 70.73; H, 6.18; N, 3.44. Found: C, 70.65; H, 6.05; N, 3.28.

Step b)

4-[(6-Butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0104] The title compound was prepared from 6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.815 g, 2 mmol), cyclohexene

(3.70 g, 45 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (14 mL, 14 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(6-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.63 g, 1.6 mmol, 80%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 149-151°C; MS [(+ESI), *m/z*]: 394 [M+H]⁺; MS [(-ESI), *m/z*]: 392 [M-H]⁻; IR (Solid), ν_{max} : 3320, 1600, 1590, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 825, 725 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.13 (s, 1H, -OH-4'), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH-10), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-3), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-2), 7.20 – 7.11 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.83 (ddd, *J* = 8.7, 2.9, 1.8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.32 (ddd, *J* = 8.8, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.14 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H, H-6), 1.39 – 1.16 (m, 6H, -(CH₂)₃CH₃), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -(CH₂)₃CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.9 (s, 1C, ArC'-4'), 135.7 (s, 1C, ArC-6a), 132.7 (s, 1C, ArC-4a), 129.6 (s, 1C, ArC-10b), 128.7 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128.1 (s, 1C), 127.8 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 126.3 (s, 1C, ArC-7), 123.6 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 114.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57.9 (s, 1C, C-6), 33.9 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.3 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃); Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.09; H, 6.06; N, 3.53.

EXAMPLE 8

Step a)

2-Bromo-6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0105] The title compound was prepared from 6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.22 g, 3.0 mmol) and bromine (0.96 g, 6.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step a; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 2-bromo-6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.72 g, 1.5 mmol, 50%) as a colorless, crystalline solid, m.p. 108-111°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 486/488 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

403

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1590, 1580, 1490, 1450, 1330, 1260, 1160 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, ArH-3), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH-4), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-10), 7.23 – 7.19 (m, 2H, ArH-7,8), 7.13 (td, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH-9), 6.98 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.8$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.56 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.8$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.17 (dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3-4'$), 1.37 – 1.20 (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.3 (s, 1C, ArC'-4'), 135.7 (s, 1C, ArC-6a), 131.8 (s, 1C, ArC-4a), 131.7 (s, 1C), 131.0 (s, 2C), 130.6 (s, 1C), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.5 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 126.5 (s, 1C), 126.4 (s, 1C), 123.5 (s, 1C, ArC-10), 120.4 (s, 1C), 113.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57.9 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, $-\text{OCH}_3-4'$), 33.9 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.5 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.3 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{S}$: C, 59.26; H, 4.97; N, 2.88. Found: C, 59.00; H, 4.82; N, 2.75.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-butylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0106] The title compound was prepared from 2-bromo-6-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.565 g, 1.16 mmol), cyclohexene (2.46 g, 30 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (8 mL, 8.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(2-bromo-6-butylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.404 g, 0.85 mmol, 74%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 178-180°C; MS [(-ESI), m/z]: 470/472 $[\text{M}-\text{H}]^-$, contains one bromine atom;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3320, 1600, 1580, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 1080, 830 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.21 (br s, 1H, $-\text{OH}-4'$), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, ArH-3), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH-4), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-10), 7.22 – 7.21 (m, 2H, ArH-7,8), 7.19 – 7.13 (m, 1H, ArH-9), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.15 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H, H-6), 1.38 – 1.17 (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 161.1 (s, 1C, ArC'-4'), 135.9 (s, 1C, ArC-6a), 132.0 (s, 1C, ArC-4a), 131.7 (s, 1C), 130.9 (s, 1C), 130.6 (s, 1C), 128.7 (s, 1C), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127.5 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 126.8 (s, 1C), 126.5 (s, 1C), 126.3 (s, 1C),

123.5 (s, 1C, ArC-1), 120.2 (s, 1C, ArC-10), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57.9 (s, 1C, C-6), 33.9 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.3 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃);

Anal. calcd for C₂₃H₂₂BrNO₃S: C, 58.48; H, 4.69; N, 2.97. Found: C, 58.65; H, 4.80; N, 2.99.

EXAMPLE 9

Step a)

5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0107] The title compound was prepared from phenanthridine (5.37 g, 30.0 mmol), 1.8 M phenyllithium in cyclohexane-diethyl ether (70/30), (17.0 mL, 30.6 mmol), and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (6.20 g, 30.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step a; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (8.73 g, 20.4 mmol, 68%) as a colorless, crystalline solid, m.p. 145-147°C.

Step b)

4-[(6-Phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0108] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.07 g, 2.5 mmol), cyclohexene (4.10 g, 50 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15 mL, 15.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.89 g, 2.15 mmol, 86%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 217-220 °C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 412 [M-H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 3400, 1600, 1590, 1500, 1440, 1320, 1280, 1140, 1085 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.23 (br s, 1H, -OH-4'), 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH-10), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H, ArH-4), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, ArH-7), 7.32 – 7.25 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H, 6-ArH'-3'',5''), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 6-ArH'-4''), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 6-ArH'-2'',6''), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.49 (s, 1H, H-6), 6.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.2 (s, 1C, ArC'-4'), 139.2 (s, 1C, ArC-6a), 133.1 (s, 1C, ArC-4a), 132.8 (s, 1C), 129.6 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 128.5 (s, 1C), 128.2 (s, 4C),

404 ~~67~~

128.1 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 126.9 (s, 2C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.7 (s, 1C, C-6);

Anal. calcd for $C_{25}H_{19}NO_3S$: C, 72.62; H, 4.63; N, 3.39. Found: C, 72.35; H, 4.78; N, 3.33.

EXAMPLE 10

Step a)

(R)-5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0109] The enantiomers of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (3.0 g, 7.02 mmol) were separated by automated preparative normal phase chiral chromatography on a (S,S) Whelk-O[®] (25 cm x 2 cm) column, eluting with 20% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time of 12.61 minutes was isolated as a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of diethyl ether-hexane yielded (R)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine* (1.40 g, 3.27 mmol, 47%) as a homogeneous, colorless, crystalline single enantiomer*, m.p. 145-147°C;

$T_R = 12.61$ minutes

MS [(+ESI), m/z]: 428 $[M+H]^+$;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = -123.4^\circ$ ($c = 1\%$ solution, $CHCl_3$);

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.74 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH-1), 7.56 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H, ArH-10), 7.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH-4), 7.41 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, ArH-7), 7.33 – 7.22 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 6-ArH'-3',5'), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 6-ArH'-4'), 7.06 (ddd, $J = 9.0, 3.1, 2.9$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 6-ArH'-2',6'), 6.59 (ddd, $J = 9.0, 3.1, 2.9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6.51 (s, 1H, H-6), 3.64 (s, 3H, $-OCH_3-4'$);

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162.4 (s, 1C, ArC'-4'), 139.0 (s, 1C, ArC-6a), 133.0 (s, 1C, ArC-4a), 132.6 (s, 1C), 129.7 (s, 1C), 129.6 (s, 1C), 128.7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.6 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 128.3 (s, 1C), 128.2 (s, 2C), 128.1 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.4 (s, 2C), 126.9 (s, 2C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 113.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.8 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, $-OCH_3-4'$);

Anal. calcd for $C_{28}H_{21}NO_3S$: C, 73.05; H, 4.95; N, 3.28. Found: C, 72.90; H, 5.05; N, 3.19.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

Step b)

4-[[*(R)*-6-Phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0110] The title compound was prepared from (*R*)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine* (1.35 g, 3.16 mmol), cyclohexene (6.16 g, 75 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (20 mL, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from diethyl ether-hexane, 4-[[*(R)*-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.691 g, 1.67 mmol, 53%) as a homogeneous, colorless, crystalline, single enantiomer*, m.p. 208-210°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 412 [M-H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280, 1155, 1095, 1020 cm⁻¹;

[α]_D²⁵ = -141.0° (c = 1% solution, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.23 (br s, 1H, -OH-4'), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH-10), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, ArH-7), 7.32 – 7.24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H, 6-ArH'-3'',5''), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 6-ArH'-4''), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 6-ArH'-2'',6''), 6.97 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.50 (s, 1H, H-6), 6.39 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.8 Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.2 (s, 1C, ArC'-4'), 139.2 (s, 1C, ArC-6a), 133.1 (s, 1C, ArC-4a), 132.8 (s, 1C), 129.6 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 128.5 (s, 1C), 128.2 (s, 4C), 128.1 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 126.9 (s, 2C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.7 (s, 1C, C-6);

Anal. calcd for C₂₅H₁₉NO₃S: C, 72.62; H, 4.63; N, 3.39. Found: C, 71.67; H, 4.80; N, 3.24.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 11

Step a)

(*S*)-5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0111] The enantiomers of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (3.0 g, 7.02 mmol) were separated by automated preparative normal phase chiral chromatography on a (*S,S*) Whelk-O[®] (25 cm x 2 cm) column,

eluting with 20% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time of 14.15 minutes was isolated as a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of diethyl ether-hexane yielded (S)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine* as a homogeneous, colorless, crystalline, single enantiomer* (1.40 g, 3.27 mmol, 47%), m.p. 145-147 °C;

T_R = 14.15 minutes

MS [(+ESI), m/z]: 428 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} = +128.2^\circ$ (c = 1% solution, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.73 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, ArH-1), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, ArH-10), 7.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H, ArH-4), 7.40 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, ArH-7), 7.33 – 7.22 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 6-ArH'-3',5'), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 6-ArH'-4'), 7.06 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 6-ArH'-2',6'), 6.59 (ddd, J = 8.9, 2.9, 2.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6.51 (s, 1H, H-6), 3.64 (s, 3H, -OCH₃-4');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.4 (s, 1C, ArC'-4'), 139.0 (s, 1C, ArC-6a), 133.0 (s, 1C, ArC-4a), 132.6 (s, 1C), 129.7 (s, 1C), 129.6 (s, 1C), 128.7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.6 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 128.3 (s, 1C), 128.2 (s, 2C), 128.1 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.4 (s, 2C), 127.0 (s, 2C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 113.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.8 (s, 1C, C-6), 55.6 (s, 1C, -OCH₃-4');

Anal. calcd for C₂₆H₂₁NO₃S: C, 73.05; H, 4.95; N, 3.28. Found: C, 72.66; H, 4.89; N, 3.26.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

Step b)

4-[[[(S)-6-Phenylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol*

[0112] The title compound was prepared from (S)-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine* (1.35 g, 3.16 mmol), cyclohexene (6.16 g, 75 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (20 mL, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from diethyl ether-hexane, 4-[[[(S)-6-phenylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol* (0.627 g, 1.52 mmol, 48%) as a homogeneous, colorless, crystalline, single enantiomer*, m.p. 210-212°C;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280, 1155, 1095, 1020 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +153.3^{\circ}$ ($c = 1\%$ solution, CHCl_3);

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.22 (br s, 1H, -OH-4'), 7.74 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, ArH-10), 7.56 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, ArH-4), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, ArH-7), 7.32 – 7.24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7.18 (dd, $J = 7.6, 7.0$ Hz, 2H, 6-ArH'-3'',5''), 7.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 6-ArH'-4''), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 6-ArH'-2'',6''), 6.97 (ddd, $J = 8.7, 2.9, 2.7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.49 (s, 1H, H-6), 6.39 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 2.7$ Hz, 2H, ArH'-3',5');

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 161.1 (s, 1C, ArC'-4'), 139.2 (s, 1C, ArC-6a), 133.1 (s, 1C, ArC-4a), 132.8 (s, 1C), 129.6 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 128.5 (s, 1C), 128.2 (s, 4C), 128.1 (s, 2C), 127.9 (s, 1C), 127.3 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 126.9 (s, 2C), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.7 (s, 1C, C-6);

Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 72.62; H, 4.63; N, 3.39. Found: C, 72.43; H, 4.67; N, 3.28.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 12

Step a)

2-Bromo-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0113] A stirred suspension of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (4.27 g, 10 mmol) was heated to 50°C in glacial acetic acid (20 mL) and treated drop-wise over three hours with excess bromine (8.0 g, 50 mmol). After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the precipitate filtered. The organic phase filtrate was washed sequentially with a saturated, aqueous, sodium thiosulfate solution, a 1 N hydrochloric acid solution, and water. The organic phase was further washed sequentially with a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution until a basic extract was obtained, water, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and the solvent removed *in vacuo* to afford a crude yellow solid (4.0 g, 7.9 mmol, 79%). The crude solid was purified by repetitive preparative chromatography on a Biotage® 40 MI column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with dichloromethane at a flow rate of 25 mL/min; to afford, after evaporation of the appropriate fractions, a monobromo compound and a dibromo compound, both as solids. Crystallization of the monobromo compound from a

406 49

mixture of dichloromethane-diethyl ether-hexane yielded the title compound (1.4 g, 2.76 mmol, 28%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 209-211°C;

MS [(+ESI), m/z]: 506/508 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), ν_{max} : 1590, 1580, 1500, 1490, 1440, 1330, 1270, 1170, 1020 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, ArH-10), 7.49 (s, 2H, ArH-3,4), 7.43 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H, ArH-7), 7.30 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H, ArH-8), 7.24 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 7.22 – 7.15 (m, 3H, 6-ArH'-3',4',5'), 7.11 (ddd, J = 8.9, 3.0, 2.1 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 2H, 6-ArH'-2',6'), 6.62 (ddd, J = 9.0, 3.0, 2.1 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6.54 (s, 1H, H-6), 3.65 (s, 3H, -OCH₃-4');

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.5 (s, 1C, ArC'-4'), 138.7 (s, 1C, ArC-6a), 132.7 (s, 1C, ArC-4a), 132.3 (s, 1C), 131.8 (s, 1C), 131.1 (s, 1C), 130.6 (s, 1C), 128.8 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.7 (s, 1C), 128.4 (s, 2C), 128.3 (s, 2C), 128.2 (s, 2C), 127.5 (s, 1C), 126.9 (s, 2C), 126.4 (s, 1C), 123.9 (s, 1C, ArC-10), 120.4 (s, 1C), 113.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.6 (s, 1C, C-6), 55.6 (s, 1C, -OCH₃-4');

Anal. calcd for C₂₈H₂₀BrNO₃S: C, 61.67; H, 3.98; N, 2.77. Found: C, 61.56; H, 4.06; N, 2.72.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0114] A stirred suspension of 2-bromo-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.01 g, 2.0 mmol) and cyclohexene (3.70 g, 45 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (12 mL, 12 mmol). After stirring for approximately two hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (20 mL) and diluted with dichloromethane. The mixture was washed sequentially with an aqueous potassium carbonate solution, a saturated, aqueous, sodium chloride solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude orange residue (1.0 g). The crude residue was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min; and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane

yielded the title compound (0.845 g, 1.72 mmol, 86%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 262-265°C;

MS [(-ESI), m/z]: 490/492 [M-H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), ν_{max} : 3400, 1600, 1590, 1500, 1490, 1440, 1430, 1330, 1145, 830, 760 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.29 (s, 1H, -OH-4'), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H, ArH-1), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH-10), 7.49 (s, 2H, ArH-3,4), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH-7), 7.33 – 7.24 (m, 2H, ArH-8,9), 7.22 – 7.13 (m, 3H, 6-ArH"-3",4",5"), 7.02 – 6.99 (m, 4H, ArH'-2',6', 6-ArH"-2",6"), 6.52 (s, 1H, H-6), 6.42 (ddd, J = 8.9, 2.1, 1.9 Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.4 (s, 1C, ArC'-4'), 138.9 (s, 1C, ArC-6a), 132.9 (s, 1C, ArC-4a), 132.4 (s, 1C), 131.7 (s, 1C), 131.0 (s, 1C), 130.5 (s, 1C), 128.9 (s, 2C), 128.6 (s, 1C), 128.4 (s, 1C), 128.3 (s, 3C), 128.2 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 126.9 (s, 2C), 126.7 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 123.8 (s, 1C, ArC-10), 120.2 (s, 1C), 114.9 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59.6 (s, 1C, C-6);

Anal. calcd for C₂₅H₁₈BrNO₃S: C, 60.98; H, 3.68; N, 2.84. Found: C, 60.69; H, 3.63; N, 2.72.

EXAMPLE 13

Step a)

2-Bromo-5-[(3-bromo-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0115] A stirred suspension of 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (4.27 g, 10 mmol) was heated to 50°C in glacial acetic acid (20 mL) and treated drop-wise over three hours with excess bromine (8.0 g, 50 mmol). After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the precipitate filtered. The organic phase filtrate was washed sequentially with a saturated, aqueous, sodium thiosulfate solution, a 1 N hydrochloric acid solution, and water. The organic phase was further washed sequentially with a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution until a basic extract was obtained, water, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and the solvent removed *in vacuo* to afford a crude yellow solid (4.0 g, 7.9 mmol, 79%). The crude solid was purified by repetitive preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with dichloromethane at a flow rate of 25 mL/min; to

afford, , a monobromo compound and a dibromo compound, both as solids.

Crystallization of the dibromo compound from a mixture of ethyl acetate-hexane yielded the title compound (0.663 g, 1.13 mmol, 11%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 205-207°C;

MS [(+ESI), m/z]: 584/586/588 [M+H]⁺, contains two bromine atoms;

IR (Solid), ν_{max} : 1580, 1480, 1440, 1330, 1270, 1170 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH-10), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, ArH-3), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH-4), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH-7), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, ArH-8), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH'-2'), 7.24 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, ArH-9), 7.20 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H, 6-ArH'-3",5"), 7.15 (tt, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H, 6-ArH'-4"), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.99 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 2H, 6-ArH'-2",6"), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH'-5'), 6.57 (s, 1H, H-6), 3.75 (s, 3H, -OCH₃-4');

Anal. calcd for C₂₈H₁₉Br₂NO₃S: C, 53.35; H, 3.27; N, 2.39. Found: C, 53.18; H, 3.24; N, 2.34.

Step b)

2-Bromo-4-[(2-bromo-6-phenylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0116] A stirred suspension of 2-bromo-5-[(3-bromo-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.527 g, 0.9 mmol) and cyclohexene (2.05 g, 25 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (6 mL, 6 mmol). After stirring for approximately two hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (10 mL) and diluted with dichloromethane. The mixture was washed sequentially with an aqueous potassium carbonate solution, a saturated, aqueous, sodium chloride solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude orange residue (0.5 g.). The crude residue was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 30% methyl *t*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min; and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.322 g, 0.56 mmol, 63%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 237-239°C;

MS [(-ESI), m/z]: 568/570/572 [M-H]⁻, contains two bromine atoms;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3480, 1575, 1480, 1440, 1360, 1330, 1175 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.18 (s, 1H, -OH-4'), 7.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH-1), 7.64 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, ArH-10), 7.50 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, ArH-3), 7.47 -7.45 (m, 2H, ArH-4,7), 7.33 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, ArH-8), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, ArH-9), 7.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ArH'-2'), 7.20 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 6.99 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6.92 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH'-5'), 6.54 (s, 1H, H-6);

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.2 (s, 1C, ArC'-4'), 138.6 (s, 1C, ArC-6a), 132.6 (s, 1C, ArC-4a), 132.1 (s, 1C), 131.9 (s, 1C), 131.7 (s, 1C), 131.1 (s, 1C), 130.7 (s, 1C), 128.8 (s, 1C), 128.3 (s, 2C), 128.2 (s, 4C), 127.6 (s, 2C), 127.0 (s, 2C), 126.4 (s, 1C), 123.8 (s, 1C, ArC-10), 120.6 (s, 1C), 115.3 (s, 1C, ArC'-5'), 109.1 (s, 1C, ArC'-3'), 59.6 (s, 1C, C-6);

Additional NMR experiments (NOE) confirmed the ^1H NMR structural assignments and chemical shifts;

Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 52.56; H, 3.00; N, 2.45. Found: C, 52.63; H, 3.08; N, 2.30.

EXAMPLE 14

Step a)

6-*tert*-Butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0117] A stirred solution of phenanthridine (7.16 g, 40 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was cooled to -30°C , and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 1.7 M *tert*-butyllithium in pentane (24 mL, 40.8 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to -78°C , and treated with 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (8.27 g, 40 mmol) as a solid in a single aliquot. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature over one hour, poured into 1 N aqueous sodium hydroxide, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water, a 1 N hydrochloric acid solution, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic phase was filtered through a short column of silica gel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a crude yellow oil (16.2 g, 99%). The crude oil was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 MI column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a mixture of methyl *tert*-butyl ether-hexane (15:85) at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the

408 →

solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (3.7 g, 9.1 mmol, 23%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 156-158°C.

Step b)

4-[(6-*tert*-Butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0118] The title compound was prepared from 6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.815 g, 2 mmol), cyclohexene (3.28 g, 40 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (12 mL, 12 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.598 g, 1.52 mmol, 76%) as a homogeneous, off-white, crystalline solid, m.p. 192-194°C; MS [(-ESI), *m/z*]: 392 [M-H];

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3420, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1420, 1320, 1280, 1140, 1130, 1090, 1060, 840, 750 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H, -OH-4'), 7.73 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, ArH-1), 7.64 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, ArH-4), 7.50 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H, ArH-10), 7.38 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H, ArH-3), 7.31 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, ArH-2), 7.19 – 7.16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.1, 1.9$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.31 (ddd, $J = 8.7, 2.1, 1.9$ Hz, 2H, ArH'-3'-5'), 4.94 (s, 1H, H-6), 0.70 (s, 9H, *tert*-butyl);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 180.9 (s, 1C, ArC'-4'), 134.9 (s, 1C, ArC-6a), 131.7 (s, 1C, ArC-4a), 130.4 (s, 1C, ArC-10b), 130.3 (s, 1C, ArC-4), 129.1 (s, 1C, ArC-10a), 128.6 (s, 2C, ArC'-2'-6'), 128.2 (s, 1C, ArC'-1'), 128.0 (s, 1C, ArC-3), 127.5 (s, 1C, ArC-8), 127.0 (s, 3C, ArC-2,7,9), 123.5 (s, 1C, ArC-1), 122.8 (s, 1C, ArC-10), 114.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.4 (s, 1C, C-6), 36.8 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 69.89; H, 6.02; N, 3.54.

EXAMPLE 15

Step a)

(*R*)-6-*tert*-Butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine*

[0119] The enantiomers of 6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (4.26 g, 10.45 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a (S,S) Whelk-O® (25 cm x 2 cm) column,

eluting with 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 11.88 minutes was isolated as a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane yielded (*R*)-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine* (1.47 g, 3.61 mmol, 35%) as a homogeneous, clear, colorless, crystalline (needles), single enantiomer*, m.p. 157-158°C;

$T_R = 11.88$ minutes

MS [(+ESI), m/z]: 408 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = -275.16^\circ$ ($c = 5.257$ mg / 0.526 mL, $CHCl_3$);

Enantiomeric Purity: 99.7% by chiral HPLC;

¹H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH-1), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH-4), 7.46 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H, ArH-10), 7.40 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, ArH-3), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH-2), 7.16 – 7.13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.95 (ddd, $J = 8.7, 2.9, 2.7$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.52 (ddd, $J = 8.7, 2.9, 2.7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4.95 (s, 1H, H-6), 3.61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 0.71 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162.1 (s, 1C, ArC'-4'), 134.8 (s, 1C, ArC-6a), 131.5 (s, 1C, ArC-4a), 130.5 (s, 1C,), 130.3 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 128.6 (s, 1C), 128.5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.3 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 123.5 (s, 1C, ArC-10), 122.8 (s, 1C), 113.3 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.5 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 36.8 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₄H₂₅NO₃S: C, 70.73; H, 6.18; N, 3.44. Found: C, 70.48; H, 6.32; N, 3.24.

*The absolute configuration was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Step b)

4-[[(*R*)-6-*tert*-Butylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0120] The title compound was prepared from (*R*)-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.35 g, 3.31 mmol), cyclohexene (6.16 g, 75 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (20 mL, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 12, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[[(*R*)-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (1.1 g,

409 22

2.8 mmol, 84%) as a homogeneous, colorless, crystalline, single enantiomer*, m.p. 187-189°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1330, 1280, 1210, 1150, 1090, 1060, 830, 740 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = -305.4^\circ$ ($c = 1\%$ solution, CHCl_3);

Enantiomeric Purity: 99.9% by chiral HPLC;

¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.13 (s, 1H, -OH-4'), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-1), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH-4), 7.50 (dd, $J = 3.8, 3.2$ Hz, 1H, ArH-10), 7.38 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH-3), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH-2), 7.19 – 7.16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4.94 (s, 1H, H-6), 0.70 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160.9 (s, 1C, ArC'-4'), 134.9 (s, 1C, ArC-6a), 131.7 (s, 1C, ArC-4a), 130.4 (s, 1C, ArC-10b), 130.3 (s, 1C, ArC-4), 129.1 (s, 1C, ArC-10a), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.2 (s, 1C, ArC'-1'), 128.0 (s, 1C, ArC-3), 127.5 (s, 1C, ArC-8), 127.1 (s, 1C, ArC-2), 127.0 (s, 2C, ArC-7,9), 123.5 (s, 1C, ArC-1), 122.7 (s, 1C, ArC-10), 114.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.4 (s, 1C, C-6), 36.8 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.17; H, 5.91; N, 3.42.

*The absolute configuration was assigned by comparison of the physical and optical properties of the starting materials and other optical enantiomers, and the results of single crystal x-ray diffraction experiments on both (*R*)-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine and 4-[(*S*)-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylphenol.

EXAMPLE 16

Step a)

(*S*)-6-*tert*-Butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine*

[0121] The enantiomers of 6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (4.26 g, 10.45 mmol) were separated by automated preparative normal phase chiral chromatography on a (*S,S*) Whelk-O® (25 cm x 2 cm) column, eluting with 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of

the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 14.25 minutes was isolated as a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane yielded (S)-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine* (1.47 g, 3.61 mmol, 35%), as a homogeneous, colorless, crystalline (needles), single enantiomer* m.p. 156-158°C;

T_R = 14.25 minutes

MS [(+ESI), m/z]: 408 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} = +272.81^\circ$ (c = 5.364 mg / 0.536 mL, CHCl₃);

Enantiomeric Purity: 99.5% by chiral HPLC;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.73 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.65 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.46 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H, ArH-10), 7.40 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-3), 7.33 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, ArH-2), 7.17 – 7.13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4.95 (s, 1H, H-6), 3.61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 0.71 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.1 (s, 1C, ArC'-4'), 134.8 (s, 1C, ArC-6a), 131.5 (s, 1C, ArC-4a), 130.5 (s, 1C), 130.3 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 128.6 (s, 1C), 128.5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.3 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 123.5 (s, 1C, ArC-10), 122.8 (s, 1C), 113.3 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.5 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 36.8 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₄H₂₅NO₃S: C, 70.73; H, 6.18; N, 3.44. Found: C, 70.69; H, 6.04; N, 3.27.

*The absolute configuration was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Step b)

4-[[[(S)-6-*tert*-Butylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol]*

[0122] The title compound was prepared from (S)-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.35 g, 3.31 mmol), cyclohexene (6.16 g, 75 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (20 mL, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 12, step b; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[[[(S)-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol]* (0.975 g, 2.48 mmol, 75%) as a homogeneous, colorless, crystalline (prisms), single enantiomer*, m.p. 187-189°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3470, 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1320, 1280, 1160, 1150, 1090, 1060, 830, 740 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = +310.5^\circ$ ($c = 1\%$ solution, CHCl_3);

Enantiomeric Purity: 100.0% by chiral HPLC;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H, -OH-4'), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, ArH-4), 7.46 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 1H, ArH-10), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH-3), 7.27 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH-2), 7.15 – 7.12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.81 (ddd, $J = 8.8, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.28 (ddd, $J = 8.8, 2.9, 2.0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4.90 (s, 1H, H-6), 0.67 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.6 (s, 1C, ArC'-4'), 135.6 (s, 1C, ArC-6a), 132.4 (s, 1C, ArC-4a), 131.1 (s, 1C, ArC-10b), 131.0 (s, 1C, ArC-4), 129.8 (s, 1C, ArC-10a), 129.3 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.8 (s, 1C, ArC'-1'), 128.7 (s, 1C, ArC-3), 128.2 (s, 1C, ArC-8), 127.7 (s, 3C, ArC-2,7,9), 124.1 (s, 1C, ArC-1), 123.4 (s, 1C, ArC-10), 115.2 (s, 2C, ArC'-3',5'), 66.1 (s, 1C, C-6), 37.4 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 27.2 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.17; H, 5.93; N, 3.46.

*The absolute configuration was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

EXAMPLE 17

Step a)

2-Bromo-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0123] The title compound was prepared from 6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.43 g, 3.5 mmol) and bromine (4.0 g, 25.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step a; and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane, 2-bromo-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.13 g, 2.32 mmol, 66%) as a colorless, crystalline solid, m.p. 195-198°C;

MS [(+ESI), m/z]: 486/488 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1330, 1270, 1160 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.94 (s, 1H, ArH-1), 7.58 (m, 2H, ArH-3,4), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH-10), 7.20 – 7.14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.99 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.9 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.55 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.9 Hz, 2H, ArH'-3',5'),), 4.97 (s, 1H, H-6), 3.62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 0.71 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.3 (s, 1C, ArC'-4'), 134.1 (s, 1C, ArC-6a), 132.6 (s, 1C, ArC-4a), 131.6 (s, 1C, ArC-10b), 131.0 (s, 1C, ArC-4), 130.1 (s, 1C, ArC-10a), 129.3 (s, 1C, ArC'-1'), 129.0 (s, 1C, ArC-3), 128.5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.4 (s, 1C, ArC-8), 127.8 (s, 1C, ArC-2), 127.7 (s, 1C, ArC-9), 126.1 (s, 1C, ArC-7), 123.2 (s, 1C, ArC-10), 120.1 (s, 1C, ArC-1), 113.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.4 (s, 1C, C-6), 55.5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 36.9 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₄H₂₄BrNO₃S: C, 59.26; H, 4.97; N, 2.88. Found: C, 59.07; H, 5.03; N, 2.67.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0124] The title compound was prepared from 2-bromo-6-*tert*-butyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.610 g, 1.25 mmol), cyclohexene (3.28 g, 40 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (10 mL, 10 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step b and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[(2-bromo-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.440 g, 0.93 mmol, 75%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 245-247°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 470/472 [M-H]⁻, contains one bromine atom;

MS [(+ESI), *m/z*]: 472/474 [M+H]⁺, contains one bromine atom;

IR (Solid), *ν*_{max}: 3400, 1600, 1580, 1495, 1480, 1440, 1320, 1150, 1145, 1080, 1060, 840 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.20 (s, 1H, -OH-4'), 7.94 (s, 1H, ArH-1), 7.58 – 7.55 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7.21 – 7.16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.89 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.9 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6.35 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.9 Hz, 2H, ArH'-3',5'),), 4.95 (s, 1H, H-6), 0.71 (s, 9H, *tert*-butyl);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.1 (s, 1C, ArC'-4'), 134.3 (s, 1C, ArC-6a), 132.5 (s, 1C, ArC-4a), 131.7 (s, 1C, ArC-10b), 130.9 (s, 1C, ArC-4), 130.0 (s, 1C, ArC-10a), 129.2 (s, 1C, ArC'-1'), 129.0 (s, 1C, ArC-3), 128.7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127.7 (s, 2C, ArC-2,8), 126.8 (s, 1C, ArC-9), 126.1 (s, 1C, ArC-7), 123.1 (s, 1C, ArC-10), 119.9 (s, 1C,

ArC-1), 114.7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65.4 (s, 1C, C-6), 36.9 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26.5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Anal. calcd for C₂₃H₂₂BrNO₃S: C, 58.48; H, 4.69; N, 2.96. Found: C, 58.42; H, 4.70; N, 2.81.

EXAMPLE 18

Step a)

6-Ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0125] A stirred solution of phenanthridine (25 g, 139 mmol) in anhydrous diethyl ether (100 mL) was cooled to -78°C, and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 0.62 M ethyllithium¹ in diethyl ether (225 mL, 139 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for three to four hours. The reaction was cooled to -78°C, and quenched with water. After warming to room temperature, the reaction mixture was extracted with diethyl ether, and the organic phase was washed sequentially with water and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent evaporated *in vacuo*, to yield 6-ethyl-5,6-dihydrophenanthridine as a crude solid (26 g, 124 mmol, 89%).

[0126] A solution of 6-ethyl-5,6-dihydrophenanthridine (14 g, 69.2 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (17.2 g, 83 mmol) in pyridine (100 ml) was heated at 80°C overnight. The solvent was evaporated *in vacuo*; and the crude product was purified by preparative column chromatography on silica gel, eluting with a gradient and mixture of dichloromethane-hexane (50:50 to 100:0). After evaporation of the solvent, the residue was crystallized from diethyl ether, yielding the title compound (22.8 g, 60.1 mmol, 87%) as a colorless, crystalline solid, which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=5) and ¹H NMR.

[0127] Note 1: The ethyllithium was prepared according to the procedure described in Org. Synth., Coll. Vol. VII, 293.

Step b)

4-[(6-Ethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0128] A stirred and cooled solution of 6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (38 mg, 100 μmol) in dichloromethane (2 mL) was treated drop-wise under nitrogen at -30°C with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (500 μL, 500 μmol). After the addition was completed, the reaction

mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for four hours. The reaction mixture was cooled to -30°C and quenched with methanol (600 µL). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound (36.5 mg, 100 µmol, 100%), which was confirmed by LCMS (ES-, FA, CV=20 or 5);

LCMS [(+ESI), *m/z*]: 366 [M+H]⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.37 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ArH-3), 7.30 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ArH-2), 7.28 (d, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.20 – 7.04 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 4.96 (s, 1H, -OH), 1.48 (quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃);

EXAMPLE 19

Step a)

2-Bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0129] A stirred solution of 6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (6.0 g, 15.8 mmol) in dichloromethane (800 mL) was treated drop-wise with excess bromine (2.1 mL, 41 mmol). The reaction mixture was heated to reflux and additional bromine (1.0 mL, 10 mmol) was added. The reaction was cooled and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was washed sequentially with a saturated, aqueous sodium thiosulfate solution, water, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and the solvent was removed *in vacuo* to afford a crude yellow solid. The crude solid was crystallized from a mixture of ethyl acetate-hexane (1:1), and yielded the title compound (6.3 g, 13.8 mmol, 87%) as a colorless, crystalline solid;

LCMS [(+ESI), *m/z*]: 458/460 [M+H]⁺, contains one bromine atom.

Step b)

4-[(2-Bromo-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0130] The title compound was prepared from 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (45.8 mg, 100 µmol) and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (500 µL, 500 µmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 18, step b and yielded, after evaporation

of the solvent *in vacuo*, 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (44.4 mg, 100 μ mol, 100%), which was confirmed by LCMS (ES-, FA, CV=20 or 5);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH-4), 7.48 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H, ArH-3), 7.26 (dd, 1H, ArH-10), 7.24 – 7.10 (m, 2H, ArH-8-9), 7.16 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H, ArH-7), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.07 (t, 1H, H-6), 4.83 (s, 1H, -OH-4'), 1.45 (quintet, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃).

EXAMPLE 20

Step a)

6-Ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0131] The title compound was prepared from phenanthridine, 0.62 M ethyllithium in diethyl ether, and 4-methoxy-3-methylbenzenesulfonyl chloride according to the procedure and in the same manner as described in Example 18, step a and yielded, after chromatographic purification and crystallization from diethyl ether, 6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a colorless, crystalline, solid, which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=5) and ^1H NMR.

Step b)

4-[(6-Ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0132] The title compound was prepared from, 6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (39.3 mg, 100 μ mol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (500 μ L, 500 μ mol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 18, step b and yielded, after evaporation of the solvent *in vacuo*, 4-[(6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol (37.9 mg, 100 μ mol, 100%), which was confirmed by LCMS (ES-, FA, CV=20);

LCMS [(-ESI), m/z]: 378 [M-H]⁻;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.40 – 7.03 (m, 6H, ArH-2,3,7,8,9,10), 6.80 (d, 1H, ArH'-2'), 6.75 (dd, 1H, ArH'-6'), 6.20 (d, 1H, ArH'-5') 5.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-6), 4.83 (s, 1H, -OH-4'), 1.85 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.44 (quintet, 2H, -CH₂CH₃), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃).

EXAMPLE 21

Step a)

2-Bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0133] The title compound was prepared from 6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine and excess bromine according to the procedure and in the same manner as described in Example 19, step a and yielded, after crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a colorless, crystalline, solid, which was characterized by LCMS (ES⁺, FA, CV=5) and ¹H NMR;

Step b)

4-[(2-Bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0134] The title compound was prepared from 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (47.2 mg, 100 μmol) and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (500 μL, 500 μmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 18, step b and yielded, after evaporation of the solvent *in vacuo*, 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol (45.8 mg, 100 μmol, 100%), which was confirmed by LCMS (ES⁻, FA, CV=20 or 5);

LCMS [(+ESI), *m/z*]: 458/460 [M+H]⁺, contains one bromine atom.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, ArH-3), 7.24 (dd, 1H, ArH-10), 7.19 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, ArH-8), 7.16 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, ArH-9), 7.08 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H, ArH-7), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.07 (t, 1H, H-6), 4.90 (s, 1H, -OH-4'), 1.87 (s, 3H, -CH₃-3'), 1.44 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 1.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₂CH₃).

EXAMPLE 22

Step a)

5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-[(S*)-6-[(R*)-1-methylpropyl]]-5,6-dihydrophenanthridine

[0135] A stirred solution of phenanthridine (3.58 g, 20 mmol) in anhydrous diethyl ether (20 mL) was cooled to -30°C, and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 1.3 M *sec*-butyllithium in cyclohexane (15.5 mL, 20.15 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to -78°C, and treated with 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (4.12

g, 20 mmol) as a solid in a single aliquot. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature over one hour, diluted with diethyl ether (80 mL), and the white precipitate (first diastereomer A) (4.0 g, 10.17 mmol, 51%) filtered.^{1,3} The filtrate was poured into 1 N aqueous sodium hydroxide, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water, a 1 N hydrochloric acid solution, and a saturated, aqueous sodium chloride solution. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic phase was filtered through a short column of silica gel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a crude yellow oil (3.87 g, 9.84 mmol, 49%). The crude oil was crystallized from diethyl ether to afford the title compound, enriched in the second diastereomer B.^{2,3}

Notes:

1. The white precipitate consisted of two diastereomers in a ratio of ~88(A):12(B), and was labeled first diastereomer A, (S*)(R*).
2. The crystallized solid consisted of two diastereomers in a ratio of ~27(A):73(B), and was labeled second diastereomer B, (R*)(R*).
3. The diastereomeric ratio was determined by analytical reverse phase chromatography on a Chromolith® RP-C-18 column (4.6 mm x 100 mm) eluting isocratically with 70% methanol in water with 0.1% trifluoroacetic acid. Diastereomer A, retention time at 2.36 minutes. Diastereomer B, retention time at 2.51 minutes. ¹H NMR was also used to estimate the diastereomeric ratio.

Step b)

4-[[[(S*)-6-[(R*)-1-Methylpropyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0136] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-[(S*)-6-[(R*)-1-methylpropyl]-5,6-dihydrophenanthridine (first diastereomer A, 0.814 g, 2 mmol), cyclohexene (3.69 g, 45 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (12 mL, 12 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b and yielded, after chromatographic purification and crystallization from a mixture of diethyl ether-hexane, 4-[[[(S*)-6-[(R*)-1-methylpropyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol (0.425 g, 1.08 mmol, 54%) as a colorless, crystalline solid, m.p. 115-118°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 392 [M-H];

IR (Solid), ν_{max} : 3430, 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1320, 1130, 1090, 1075, 830, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.13 (s, 1H, -OH-4'), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH-1), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H, ArH-10), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-3), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-2), 7.19 – 7.14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.82 (ddd, *J* = 8.7, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.31 (ddd, *J* = 8.8, 2.9, 2.0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-6), 1.26 – 1.21 (m, 1H, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.14 – 1.05 (m, 2H, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 0.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH(CH₃)CH₂CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.9 (s, 1C, ArC'-4'), 133.9 (s, 1C, ArC-6a), 133.3 (s, 1C, ArC-4a), 129.9 (s, 1C, ArC-10b), 129.1 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128.2 (s, 1C, ArC'-1'), 128.1 (s, 1C, ArC-10a), 128.0 (s, 1C, ArC-3), 127.5 (s, 1C, ArC-2), 127.3 (s, 1C, ArH-8), 127.2 (s, 2C, ArC-7,9), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.2 (s, 1C, ArC-10), 114.5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 62.5 (s, 1C, C-6), 37.3 (s, 1C, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 24.7 (s, 1C, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 15.2 (s, 1C, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 11.0 (s, 1C, -CH(CH₃)CH₂CH₃);

Additional NMR experiments (NOE, TOCSY) confirmed the ¹H NMR structural assignments and chemical shifts;

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.22; H, 5.93; N, 3.43.

EXAMPLE 23

Step a)

5-[(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0137] A stirred solution of phenanthridine (3.58 g, 20 mmol) in anhydrous diethyl ether (20 mL) was cooled to -30 °C, and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 1.4 M methyllithium in diethyl ether (14.5 mL, 20.3 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to -78°C, and treated with 3,4-dimethoxybenzenesulfonyl chloride (4.73 g, 20 mmol) as a solid in a single aliquot. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature over one hour, poured into a 1 N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water, 1 N hydrochloric acid, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic phase was filtered through a short column of silica gel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a crude yellow solid (5.3 g, 67%). Crystallization of the solid from a mixture of diethyl ether-hexane

yielded the title compound (2.93 g) and a second crop (0.8 g) (Total: 3.73 g, 9.43 mmol, 47%) as a homogeneous, off-white, crystalline solid, m.p. 131-133°C;

MS [(+ESI), m/z]: 396 $[M+H]^+$;

IR (Solid), ν_{max} : 1590, 1505, 1440, 1330, 1275, 1230, 1160, 1130, 1080, 1020, 770, 730 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH-1), 7.63 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, ArH-4), 7.45 – 7.41 (m, 2H, ArH-3,10), 7.38 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, ArH-2), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH-7), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH-8), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, ArH-9), 6.60 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH'-5'), 6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH'-2'), 5.44 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 3.61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 3.38 (s, 3H, -OCH₃-3'), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 152.0 (s, 1C, ArC'-4'), 147.6 (s, 1C, ArC'-3'), 136.3 (s, 1C, ArC-6a), 132.6 (s, 1C, ArC-4a), 129.5 (s, 1C, ArC-10b), 128.8 (s, 1C, ArC-4), 128.3 (s, 1C, ArC'-1'), 128.2 (s, 1C, ArC-10a), 128.0 (s, 2C, ArC-3,8), 127.5 (s, 1C, ArC-2), 127.4 (s, 1C, ArC-9), 126.0 (s, 1C, ArC-7), 123.6 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 120.6 (s, 1C, ArC'-6'), 110.4 (s, 1C, ArC'-2'), 108.9 (s, 1C, ArC'-5'), 55.7 (s, 1C, -OCH₃-4'), 55.0 (s, 1C, -OCH₃-3'), 53.9 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₂H₂₁NO₄S: C, 66.82; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 66.82; H, 5.27; N, 3.22.

Step b)

4-[(6-Methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]benzene-1,2-diol

[0138] A stirred suspension of 5-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (988 mg, 2.5 mmol) and cyclohexene (4.11 g, 50 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15 mL, 15 mmol). After stirring for approximately two hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (20 mL) and diluted with dichloromethane. The mixture was washed sequentially with an aqueous potassium carbonate solution, a saturated, aqueous, sodium chloride solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude residue (1.0 g). The crude residue was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 70% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min; and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless solid.

Crystallization of the colorless solid from a mixture of ethyl acetate-diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.523 g, 1.42 mmol, 57%) as a colorless, amorphous solid, m.p. 163-165°C;

MS [(-ESI), m/z]: 366 [M-H]⁻;

IR (Solid), ν_{max} : 3400, 1610, 1595, 1520, 1480, 1430, 1340, 1290, 1150, 1075, 775, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.59 (br s, 1H, -OH-4'), 9.18 (bs, 1H, -OH-3'), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH-4), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-10), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-3), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH-2), 7.19 - 7.12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.41 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 149.5 (s, 1C, ArC'-4'), 144.5 (s, 1C, ArC'-3'), 136.6 (s, 1C, ArC-6a), 132.8 (s, 1C, ArC-4a), 129.2 (s, 1C, ArC-10b), 128.4 (s, 1C, ArC-4), 128.3 (s, 1C, ArC'-1'), 128.1 (s, 1C, ArC-10a), 127.9 (s, 1C, ArC-3), 127.4 (s, 1C, ArC-8), 127.1 (s, 2C, ArC-2,9), 125.9 (s, 1C, ArC-7), 123.7 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 119.1 (s, 1C, ArC'-6'), 114.4 (s, 1C, ArC'-2'), 113.8 (s, 1C, ArC'-5'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.8 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₇NO₄S: C, 65.38; H, 4.66; N, 3.81. Found: C, 65.02; H, 4.65; N, 3.70.

EXAMPLE 24

2-Hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoic acid

A stirred solution of phenanthridine (7.16 g, 40 mmol) in anhydrous diethyl ether (40 mL) was cooled to -30°C, and treated drop-wise under nitrogen via syringe with a solution of 1.4 M methylolithium in diethyl ether (30 mL, 42 mmol). The yellow solution was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was cooled to -78°C, and treated with 5-(chlorosulfonyl)-2-hydroxybenzoic acid (9.47 g, 40 mmol) as a solid in a single aliquot. The reaction mixture was diluted with anhydrous tetrahydrofuran (40 mL), warmed to room temperature, and a solution of *N,N*-diisopropylethylamine (25.85 g, 200 mmol) in anhydrous dimethylformamide (40 mL) was added. After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was poured into a 1 N hydrochloric acid solution, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with a 1 N aqueous hydrochloric acid solution, water, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. After drying over anhydrous

sodium sulfate, the organic phase was filtered and the solvent evaporated *in vacuo* to yield a crude yellow solid (3.4 g, 21%). The crude solid (1.0 g) was purified by reverse phase preparative chromatography on a Primesphere® 100 Å C-18 column (25 cm x 5 cm), eluting with 56% acetonitrile in water with 0.1% trifluoroacetic acid at a flow rate of 90 mL/min. After evaporation of the acetonitrile solvent, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water and a saturated, aqueous, sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo* to a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.46 g, 1.16 mmol) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 225-230°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 394 [M-H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 3300 (br), 1670, 1605, 1580, 1480, 1440, 1250, 1175, 1080, 775, 730 cm^{-1} ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.77 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, ArH-1), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, ArH-4), 7.45 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-3), 7.41 - 7.39 (m, 3H, ArH-2,10, ArH'-2'), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, ArH-7), 7.13 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H, ArH-8), 7.10 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H, ArH-9), 6.93 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.2 (s, 1C, -C=O-4'), 163.8 (s, 1C, ArC'-4'), 136.0 (s, 1C, ArC-6a), 132.8 (s, 1C, ArC'-6'), 132.3 (s, 1C, ArC-4a), 130.0 (s, 1C, ArC'-2'), 129.6 (s, 1C, ArC-10b), 129.1 (s, 1C, ArC-10a), 128.4 (s, 1C, ArC'-1'), 128.2 (s, 1C, ArC-3), 128.1 (s, 1C, ArC-8), 127.9 (s, 1C, ArC-2), 127.3 (s, 1C, ArC-9), 126.5 (s, 1C, ArC-4), 126.1 (s, 1C, ArC-7), 123.8 (s, 1C, ArC-1), 123.1 (s, 1C, ArC-10), 116.9 (s, 1C, ArC'-3'), 112.5 (s, 1C, ArC'-5'), 54.1 (s, 1C, C-6), 21.6 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₇NO₅S: C, 63.79; H, 4.33; N, 3.54. Found: C, 63.40; H, 4.29; N, 3.39

EXAMPLE 25

Ethyl 2-ethoxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoate

[0139] A stirred suspension of 2-hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoic acid (0.5 g, 1.26 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.36 g, 2.6 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was treated drop-wise at room temperature under nitrogen with a solution of iodoethane (0.405 g, 2.6 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL). The mixture was stirred at room

temperature overnight. The reaction was diluted with diethyl ether and water. The organic phase was separated and washed sequentially with a 1 N hydrochloric acid solution and water. After drying over anhydrous sodium sulfate, the organic phase was filtered through a short column of silica gel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a crude product (0.5 g). The crude product was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a mixture of methyl *tert*-butyl ether-hexane (15:85) at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a colorless solid. Crystallization of the colorless solid from a mixture of diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.239 g, 0.53 mmol, 42%) as a homogeneous, white powder, m.p. 113-115°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 452 [M+H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1710, 1600, 1480, 1440, 1330, 1175, 1150, 1100, 1080, 770, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.72 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.41 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, ArH-3), 7.38 – 7.34 (m, 2H, ArH-2,10), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH-7), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH'-2'), 7.10 – 7.05 (m, 2H, ArH-8,9), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -C(O)CH₂CH₃-3'), 3.92 (dq, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃-4') 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -C(O)CH₂CH₃-3'), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, -OCH₂CH₃-4'), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 163.5 (s, 1C, -C=O), 160.5 (s, 1C, ArC'-4'), 135.9 (s, 1C, ArC-8a), 132.3 (s, 1C, ArC-4a), 131.7 (s, 1C, ArC'-6'), 129.7 (s, 1C, ArC'-2'), 129.5 (s, 1C, ArC-10b), 128.9 (s, 1C, ArC-10a or ArC'-1'), 128.4 (s, 1C, ArC-3), 128.1 (s, 1C, ArC-8), 127.8 (s, 1C, ArC-2), 127.5 (s, 1C, ArC-9), 127.3 (s, 1C, ArC-4), 126.0 (s, 1C, ArC-7), 123.8 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 119.5 (s, 2C, ArC'-3'), 112.9 (s, 1C, ArC'-5'), 64.6 (s, 1C, -C(O)CH₂CH₃-3'), 60.5 (s, 1C, -OCH₂CH₃-4'), 54.1 (s, 1C, C-6), 21.6 (s, 1C, -CH₃-6), 14.1 (s, 1C, -C(O)CH₂CH₃-3'), 14.0 (s, 1C, -OCH₂CH₃-4');

Anal. calcd for C₂₅H₂₅NO₅S: C, 66.50; H, 5.58; N, 3.10. Found: C, 66.70; H, 5.62; N, 2.84.

EXAMPLE 26

2-(Hydroxymethyl)-4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0140] A stirred solution of crude 2-hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoic acid (1.75 g, 4.43 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was treated drop-wise at room temperature under nitrogen via syringe with 10 M borane-

methyl sulfide complex (1.5 mL, 15 mmol). After stirring four hours at room temperature, the reaction was quenched with methanol (20 mL), concentrated *in vacuo*, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with an aqueous solution of potassium carbonate, water, a saturated, aqueous, sodium chloride solution, a 1 N hydrochloric acid solution, and water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and eluted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was evaporated *in vacuo* to a crude oil (1.2 g). The crude oil was purified by preparative chromatography on a Biotage® 40 Ml column of pre-packed silica gel (90 g) with gradient elution of between 10% to 55% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min; and afforded, after evaporation of the solvent, a colorless oil (0.687 g, 1.8 mmol).

Crystallization of the colorless oil from diethyl ether yielded the title compound (0.6 g, 1.57 mmol, 35%) as a homogeneous, colorless, crystalline, solid, m.p. 182-184°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 382 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 380 [M-H]⁻;

IR (Solid), ν_{max} : 3520, 3400, 1600, 1590, 1500, 1480, 1440, 1305, 1280, 1155, 1120, 1075, 1010, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.14 (br s, 1H, -OH-4'), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.40 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH-3), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-2), 7.18 – 7.09 (m, 4H, ArH-7,8,9, ArH'-2'), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 4.87 (br s, 1H, -CH₂OH-3'), 4.16 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, -CH₂OH-3'), 4.07 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, -CH₂OH-3'), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.7 (s, 1C, ArC'-4'), 138.5 (s, 1C, ArC-8a), 132.8 (s, 1C, ArC-4a), 129.3 (s, 1C, ArC-10b), 128.7 (s, 1C, ArC-4), 128.6 (s, 1C, ArC'-1'), 128.3 (s, 1C, ArC-10a), 128.1 (s, 1C, ArC-3), 127.8 (s, 1C, ArC-8), 127.3 (s, 1C, ArC-2), 127.2 (s, 1C, ArC-9), 126.7 (s, 1C, ArC'-6'), 126.6 (s, 1C, ArC'-2'), 126.4 (s, 1C, ArC'-3'), 126.0 (s, 1C, ArC-7), 123.6 (s, 1C, ArC-1), 123.0 (s, 1C, ArC-10), 113.5 (s, 1C, ArC'-5'), 57.2 (s, 1C, -CH₂OH-3'), 53.8 (s, 1C, C-6), 21.7 (s, 1C, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₄S: C, 66.12; H, 5.02; N, 3.67. Found: C, 65.84; H, 5.11; N, 3.45.

EXAMPLE 27

2-Hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzaldehyde

[0141] 4-[(6-Methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.5 g, 1.42 mmol), prepared according to the procedure in Example 1, and hexamethylenetetramine (0.6 g, 4.28 mmol) were suspended in trifluoroacetic acid (5 mL) and refluxed under argon for two hours. The solid gradually dissolved. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with water. Trifluoroacetic acid was removed *in vacuo*, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed sequentially with water, a saturated, aqueous, sodium carbonate solution, and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. After drying over anhydrous magnesium sulfate, the organic phase was evaporated *in vacuo* to yield a red-orange oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:3), to yield the title compound (0.17 g, 0.45 mmol, 31%) as a white solid, m.p. 143-145°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 378 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.41 (s, 1H, CHO), 9.94 (s, 1H, -OH-4'), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-4), 7.46 - 7.38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH'-2'), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-7), 7.13 - 7.08 (m, 2H, ArH-8,9), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₇NO₄S · 0.14 H₂O: C, 66.04; H, 4.56; N, 3.67. Found: C, 66.05; H, 4.53; N, 3.54.

EXAMPLE 28

Step a)

4-[(2-Bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0142] A stirred and cooled solution of 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.13 g, 2.46 mmol) and cyclohexene (2.5 mL, 24.6 mmol) in dichloromethane (5 mL) was treated drop-wise under nitrogen at -30°C with boron tribromide (2.5 mL, 24.6 mmol). After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for four hours. The reaction was cooled to -30°C and quenched with methanol (1 mL). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as a gray powder (0.982 g, 2.21 mmol, 90%), which was confirmed by LCMS (ES-, FA, CV=20 or 5).

Step b)

4-[(6-Ethyl-2-thien-3-yl)phenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0143] A solution of 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.982 g, 2.21 mmol) and 3-thiopheneboronic acid (0.565 g, 4.42 mmol) in 1,4-dioxane was treated with a freshly prepared and nitrogen purged solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.127 g, 0.110 mmol, 5 mole%) in 1,4-dioxane and a 2 M aqueous solution of sodium carbonate (3.31 mL, 6.63 mmol). The mixture was purged with argon for 30 minutes and heated to 100 °C for up to six hours. The reaction progress was monitored by high-pressure liquid chromatography. At completion, the reaction was cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (3 mL) and a 0.5 M aqueous sodium hydroxide solution (2 mL). After stirring for 30 minutes, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to a residue. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with gradient elution of between 10% to 20% ethyl acetate in hexane to yield the title compound (0.643 g, 1.44 mmol, 65%) as a purified product, which was characterized by LCMS (ES-, FA, CV=20 or 5), m.p. 174-176°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 446 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 448.10296 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₅H₂₂NO₃S₂: 448.10356;

IR (Solid), ν_{max} : 3410, 1600, 1590, 1495, 1490, 1450, 1325, 1150, 1080; 825 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.14 (s, 1H, -OH-4'), 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, ArH-1), 8.04 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H, 2-thiophene), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, ArH-3), 7.71 – 7.64 (m, 4H, ArH-4,10, 4,5-thiophene), 7.24 – 7.16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.08 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H, H-6), 1.42 (d quintet, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 1.30 (ddq, *J* = 13.4, 9.8, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EXAMPLE 29

4-[[6-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol

[0144] A solution of 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (1.25 g, 2.70 mmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (0.822 g, 5.41 mmol) in 1,4-dioxane was treated with a solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.156 g, 0.135 mmol, 5 mole%) in 1,4-dioxane and a 2 M aqueous solution of sodium carbonate (4.0 mL, 8.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 28, step b; and yielded, after chromatographic purification, 4-[[6-

ethyl-2-(3-methoxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl[sulfonyl]phenol (1.05 g, 2.23 mmol, 83%) as a purified product, which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=20 or 5); MS [(-ESI), *m/z*]: 470 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.19 (s, 1H, -OH-4'), 8.03 (s, 1H, ArH-1), 7.71 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 6H), 6.94 (d, 2H, ArH'-2',6'), 6.94 (d, 1H, ArH"-4"), 6.36 (d, 2H, ArH'-3',5'), 5.05 (dd, 1H, H-6), 3.84 (s, 3H, -OCH₃-3"), 1.60 – 1.20 (m, 2H, -CH₂CH₃-6), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EXAMPLE 30

3-{6-Ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}phenol

[0145] A stirred and cooled solution of 4-[[6-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl[sulfonyl]phenol (0.645 g, 1.36 mmol) and cyclohexene (1.1 mL, 10.9 mmol) in dichloromethane (5 mL) was treated drop-wise under nitrogen at -30 °C with boron tribromide (1.03 mL, 10.9 mmol). After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for four hours. The reaction was cooled to -30°C and quenched with methanol (1 mL). The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:3); to yield the title compound (0.473 g, 1.03 mmol, 76%), which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=20 or 5), m.p. 105°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 458 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 456 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 458.14179 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₃NO₄S: 458.14206;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.15 (s, 1H, -OH-4'), 9.53 (s, 1H, -OH-3"), 7.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH-1), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.29 – 7.15 (m, 5H), 7.12 (s, 1H, ArH"-2"), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.79 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H, ArH"-4"), 6.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.08 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H, H-6), 1.47 – 1.39 (d quintet, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 1.34 – 1.25 (ddq, *J* = 13.6, 9.6, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EXAMPLE 31

Step a)

2-(Dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

4/18

[0146] A solution of 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (1.5 g, 3.1 mmol) and dibenzo[*b,d*]furan-4-ylboronic acid (1.34 g, 6.3 mmol) in 1,4-dioxane was treated with a solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.182 g, 0.15 mmol, 5 mole%) in 1,4-dioxane and a 2 M aqueous solution of sodium carbonate (4.74 mL, 9.4 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 28, step b; and yielded, after chromatographic purification on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (1:9), 2-(dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.855 g, 1.56 mmol, 51%) as a purified product, which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=20 or 5);

Step b)

4-[(2-Dibenzo[*b,d*]furan-4-yl-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0147] A stirred and cooled solution of 2-(dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.855 g, 1.56 mmol) and cyclohexene (1.26 mL, 12.5 mmol) in dichloromethane (5 mL) was treated drop-wise under nitrogen at -30 °C with boron tribromide (1.18 mL, 12.5 mmol). After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for four hours. The reaction was cooled to -30°C and quenched with methanol (1 mL). The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the title compound (0.756 g, 1.42 mmol, 91%), which was characterized by LCMS (ES+, FA, CV=20 or 5), m.p. 218-220°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 532 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 530 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 532.15748 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₃H₂₅NO₄S: 532.15771;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3400, 1600, 1580, 1500, 1490, 1450, 1190, 1170, 1080, 830, 755 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.18 (s, 1H, -OH-4'), 8.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, ArH-1), 8.22 (dd, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1H, ArH"-9"), 8.19, (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH"-1"), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, ArH-3), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH"-3"), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH-4), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH"-6"), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, ArH-10), 7.55 (td, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, ArH"-7"), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH"-2"), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH"-8"), 7.26 – 7.18 (m, 3H, ArH-7,8,9), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.40 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.13 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H, H-6), 1.48 (d quintet, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 1.36 (ddq, *J* = 13.4, 9.8, 7.2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EXAMPLE 32

Method A

Step a)

***N*-(4'-Fluorobiphenyl-2-yl)acetamide**

[0148] A stirred solution of 2-iodoaniline (32.6 g, 149 mmol) and 4-fluorophenylboronic acid (20.8 g, 149 mmol) in tetrahydrofuran (1.5 L) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (2.20 g, 2.69 mmol) and a 5 N sodium hydroxide solution (60 mL). The reaction mixture was heated at reflux for twelve hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (250 mL) and extracted with a saturated, aqueous, sodium chloride solution (100 mL). The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a brown oil. The brown oil was filtered through a short column of silica gel, and eluted with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4). After evaporation of the solvent *in vacuo*, a solution of the crude 4'-fluoro-biphenyl-2-ylamine in dichloromethane (75 mL) was treated with pyridine (27.7 mL, 343 mmol), acetic anhydride (15.5 mL, 164 mmol), and 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.55 g, 4.5 mmol). After stirring for twelve hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous, ammonium chloride solution (250 mL). The separated aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 75 mL), and the combined organic phase washed sequentially with a 0.1 N hydrochloric acid solution (2 x 50 mL), and a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (50 mL). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to a second brown oil. After toluene was added and removed *in vacuo* (3x), the resulting brown solid was crystallized from ethyl acetate-hexane to yield a first crop of the desired product (19.0 g). The mother liquor was concentrated and purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-hexane (1:4), to obtain a second crop (5.0 g). The combined crops afforded the title compound as a homogeneous, colorless, crystalline, solid (24.0 g, 70%). m.p. 123-124°C; MS [(+ESI), *m/z*]: 230 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.24 (s, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 8H), 1.87 (s, 3H);

Anal. calcd for $C_{14}H_{12}FNO$: C, 73.35; H, 5.28; N, 6.11. Found: C, 73.09; H, 5.20; N, 5.89.

Step b)

8-Fluoro-6-methylphenanthridine

[0149] The *N*-(4'-fluorobiphenyl-2-yl)acetamide (18.5 g, 80.7 mmol) was mixed with polyphosphoric acid (250 g) and heated at 120°C with vigorous stirring for 48 hours. The hot reaction mixture was poured onto ice and stirred vigorously until homogeneous. Ammonium hydroxide (28-30%, aqueous) was added until the pH was greater than eight. A white precipitate was filtered, dissolved in ethyl acetate (250 mL), and re-filtered. The combined filtrate was washed with a saturated, aqueous, sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* to a brown solid. The brown solid was purified by crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield the title compound as a white, crystalline solid (15.9 g, 94%), m.p. 92-93°C;

MS [(+ESI), m/z]: 212 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.63 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 3.01 (s, 3H);

¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.89 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 3.01 (s, 3H);

Anal. calcd for $C_{14}H_{10}FN \cdot 0.10 H_2O$: C, 78.93; H, 4.83; N, 6.57. Found: C, 78.90; H, 4.57; N, 6.58.

Step c)

4-(Chlorosulfonyl)phenyl ethyl carbonate

[0150] A solution of sodium 4-hydroxybenzenesulfonate dihydrate (50.0 g, 215 mmol) in 1.25 N aqueous sodium hydroxide (170 mL, 213 mmol) was treated drop-wise with ethyl chloroformate (20.6 mL, 215 mmol). The reaction mixture was stirred for twelve hours at room temperature. After cooling the mixture to 0°C, a white precipitate, which formed under the reaction conditions, was filtered. The solid was dried *in vacuo* at 70°C. The white solid (40.0 g) was suspended in toluene (350 mL) and treated with *N,N*-dimethylformamide (6.0 mL) and thionyl chloride (22.0 mL, 298 mmol), and the resulting mixture was heated at 100°C for twelve hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through diatomaceous earth. The filtrate

was concentrated *in vacuo*, and the resulting oil solidified upon standing. The solidified oil was dissolved in ethyl acetate-hexane (1:4), filtered through a short column of silica gel, and the solvent removed *in vacuo* to yield the sulfonyl chloride as a white solid (34.8 g, 61%), m.p. 74-76°C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Step d)

Ethyl 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenyl carbonate

[0151] A stirred solution of 8-fluoro-6-methylphenanthridine (8.00 g, 37.9 mmol) in tetrahydrofuran (152 mL) was treated with freshly crushed sodium borohydride (7.16 g, 189 mmol). Trifluoroacetic acid (11.7 mL, 152 mmol) was added drop-wise at a rate suitable to control gas evolution and exothermic reaction conditions. After the trifluoroacetic acid addition was completed, the heterogeneous reaction mixture was stirred until the reaction returned to room temperature; then was re-heated to reflux for 14 hours. After cooling to room temperature, a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (250 mL) was slowly added. The mixture was filtered through a plug of glass wool, and extracted with diethyl ether (4 x 75 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the dihydrophenanthridine as a light-brown paste. A solution of the crude dihydrophenanthridine in dichloromethane (38 mL) was treated with triethylamine (31.7 mL, 227 mmol) and 4-(chlorosulfonyl)phenyl ethyl carbonate (12.0 g, 45.3 mmol), and stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was quenched with a 0.1 N sodium hydroxide solution (150 mL) and extracted with dichloromethane (6 x 50 mL). The combined organic extract was washed with a 2 N hydrochloric acid solution (2 x 40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a viscous, brown oil. The brown oil was triturated with hexane (25 mL) to afford a light-brown solid. The light-brown solid was purified by crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield a first crop of the desired product. The mother liquor was concentrated *in vacuo*, and purified by filtration through a plug of silica gel, eluting with ethyl acetate-hexane (1:4), to obtain a second crop. The combined crops afforded the title compound as a white, crystalline solid (15.2 g, 91%), m.p. 136-138°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 442 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7

420-83

Hz, 2H), 6.93 (td, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

Anal. calcd for $C_{23}H_{20}FNO_5S$: C, 62.57; H, 4.57; N, 3.17. Found: C, 62.51; H, 4.47; N, 2.96.

Step e)

4-[(8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0152] A solution of ethyl 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenyl carbonate (0.45 g, 1.02 mmol) in methanol (5.0 mL) was treated with a 1 N sodium hydroxide (5.1 mL) solution, and heated at 75°C for 14 hours. After cooling to room temperature, the methanol was evaporated *in vacuo*. The resulting aqueous mixture was acidified with a 1 N hydrochloric acid solution, diluted with a saturated, aqueous, sodium chloride solution (100 mL), and extracted with dichloromethane (5 x 15 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a white solid. The solid was purified by filtration through a short column of silica gel, eluting with ethyl acetate, to yield the title compound as a homogeneous, white, crystalline, solid (0.34 g, 89%), m.p. 188°C;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.24 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.5, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H);

Anal. calcd for $C_{20}H_{18}FNO_3S$: C, 65.03; H, 4.37; N, 3.79. Found: C, 64.77; H, 4.31; N, 3.76.

Method B

Step a)

8-Fluoro-5-(4-methoxyphenylsulfonyl)-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0153] The title compound was prepared from 8-fluoro-6-methylphenanthridine (5.27 g, 25.0 mmol), sodium borohydride (4.72 g, 125 mmol), and trifluoroacetic acid (8 mL, 100 mmol), in tetrahydrofuran (100 mL); followed by triethylamine (20 mL, 150 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (5.67 g, 27.5 mmol) in dichloromethane (20 mL), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d, to afford the crude product as a brown solid. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane to yield 8-

fluoro-5-(4-methoxyphenylsulfonyl)-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine, as a homogeneous, white, crystalline, solid (8.31 g, 87%), m.p. 132-136°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.75 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈FNO₃S: C, 65.78; H, 4.1, 3.65. Found: C, 65.64; H, 4.90; N, 3.51.

Step b)

4-[(8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0154] A stirred suspension of 8-fluoro-5-(4-methoxyphenylsulfonyl)-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.26 g, 3.29 mmol) and cyclohexene (6.0 mL, 59 mmol) was treated drop-wise with a solution of 1 M boron tribromide (20 mL, 20 mmol) in dichloromethane at room temperature under nitrogen. After stirring for 20 hours at room temperature, a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (300 mL) was added drop-wise, and the resulting mixture extracted with dichloromethane (6 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:19 to 1:4 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane to yield the title compound as a homogeneous, white, crystalline, solid (1.1 g, 90%). The melting point, mass spectrum, and NMR spectrum of this product were identical to the authentic material prepared in Example 32, Method A, Step e.

EXAMPLE 33

Method A

Step a)

Ethyl 4-[(*S*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenyl carbonate*

[0155] The enantiomers of ethyl 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenyl carbonate (Example 32, Method A, Step d) were separated by chiral stationary phase high-performance liquid chromatography (Chiralcel® OJ-25 x 5 cm column) on a Rainin Auto-Prep System®, eluting with ethanol at a flow rate of 10 mL/min. The first peak with a retention time at 8.5 minutes was the title compound; T_R 8.5 min;

m.p. 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +212.2^\circ$ (c = 1% solution, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.6, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (td, $J = 8.7$ Hz, 2.6, 1H), 5.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$: C, 62.57; H, 4.57; N, 3.17. Found: C, 62.44; H, 4.58; N, 3.03.

*The absolute configuration was assigned by conversion to 4-[(S)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenol.

Step b)

4-[(S)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenol*

[0156] The title compound was prepared from ethyl 4-[(S)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenyl carbonate (0.05 g, 0.11 mmol), 2.5 N aqueous sodium hydroxide (2 mL, 5 mmol), and methanol (2 mL), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step e to yield 4-[(S)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenol as a solid (0.04 g, 100%), m.p. 193°C;

$[\alpha]_D^{25} = +267.2^\circ$ (c = 1% solution, CHCl_3);

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.24 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.5, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.4, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.0, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2$, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 8.7$, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H);

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65.03; H, 4.37; N, 3.79. Found: C, 64.82; H, 4.47; N, 3.71.

*The absolute configuration was assigned by analogy to (S)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine. The absolute configuration of the above (S)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Method B

Step a)

(S)-8-Fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0157] The enantiomers of 8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (Example 32, Method B, Step a) were separated by chiral stationary phase high-performance liquid chromatography (Chiralpak® AD-25 x 5 cm column) on a Rainin Auto-Prep System®, eluting with a mixture of 2-propanol-hexane (1:9) at a flow rate of 15 mL/min. The first peak with a retention time at 10.0 minutes was the title compound;

T_R 10.0 minutes;

m.p. 181-182 °C;

[α]_D²⁵ = +239.3° (c = 1% solution, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

*The absolute configuration of (S)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Step b)

4-[(S)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenol*

[0158] The title compound was prepared from (S)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.75 g, 1.95 mmol), cyclohexene (7.1 mL, 70.1 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (23 mL, 23 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method B, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient) to yield, 4-[(S)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonylphenol*, as a homogeneous solid (0.59 g, 82%), m.p. 193°C.

*The mass spectrum and NMR spectrum of this material were identical to the mass spectrum and NMR spectrum of authentic material prepared in Example 33, Method A, Step b;

[α]_D²⁵ = +263° (1% solution, CHCl₃).

METHOD C

Step a)

1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0159] A stirred solution of 2-bromo-5-fluoroacetophenone (11.72 g, 54 mmol) and 2-fluorophenylboronic acid (7.55 g, 54 mmol) in tetrahydrofuran (600 mL) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (2.20 g, 2.69 mmol, 5 mole%) and a 5 N sodium hydroxide solution (21.6 mL, 108 mmol). The reaction was heated at 60 °C for twelve hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether, filtered through a short column of silica gel, and the solvent evaporated *in vacuo* to a crude brown oil (11.72 g). The crude oil was purified by repetitive, preparative, liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 3% and 10% methyl *tert*-butylether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, the title compound as a purified, colorless oil (10.2 g, 43.9 mmol, 81%).

Step b)

1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0160] A stirred solution of 1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (9.10 g, 39.0 mmol) in anhydrous methanol (800 mL) was treated with dried ammonium acetate (154.1 g, 2.0 mol) and sodium cyanoborohydride (5.00 g, 80 mmol). The reaction was heated under nitrogen at 60°C for fifteen hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was treated with a saturated, aqueous, ammonia solution and extracted with diethyl ether (2x). The combined organic phase was washed sequentially with water and eight times (or until the amine was no longer present in the organic layer) with a 2 N aqueous hydrochloric acid solution. The combined acidic aqueous layer was filtered to afford a dialkylated dimer, *N,N*-bis[1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]amine hydrochloride (1:1) (0.68 g 1.40 mmol, 7.2%), as a colorless solid, m.p. 190-193°C. The aqueous filtrate was extracted with diethyl ether (1x) and neutralized to pH 10 with a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3x). The combined organic phase was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent removed *in vacuo* below room temperature to afford the title compound as a homogeneous, clear, colorless oil (5.5 g, 23.6 mmol, 60%), which solidified in the freezer, m.p. 38-40°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 234 [M+H]⁺;

IR (Film), ν_{max} : 2967, 1606, 1476, 1447, 1370, 1257, 1199, 1107, 871, 813, 757 cm⁻¹;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.08 (broad d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.82 (broad s, 2H), 3.82 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.35 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}$: C, 72.09; H, 5.62; N, 6.00. Found: C, 71.51; H, 5.72; N, 6.08.

Step c)

(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanaminium · (4R)-4-(2-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-olate 2-oxide

[0161] A solution of 1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (2.78, 11.9 mmol) in 2-butanone (15 mL) was added to a stirred slurry of (*R*)-(+)-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphorinane (3.27 g, 12 mmol) in 2-butanone (100 mL). The mixture was heated to reflux until a homogeneous solution was obtained. After cooling to room temperature, the flask was covered and allowed to stand undisturbed for 64 hours. The white precipitate (2.74 g, 90.9% based upon theoretical 50% resolution) was collected by filtration. The chiral purity of the white precipitate was determined by chiral LC (98.4% (+) :: 1.6% (–)), then the solid re-suspended in 2-butanone (100 mL) and heated vigorously. The heterogeneous mixture was filtered while warm, the solid rinsed with additional warm 2-butanone, and dried to a constant weight (2.66 g, 97%), m.p. 269.9-272°C;

MS [(+ESI), m/z]: 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.54 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.41 (dd, $J = 23.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 14.4, 7.7$ Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.50 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 8.74 (s, 3H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N} \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$: C, 61.78; H, 5.98; N, 2.77. Found: C, 61.75; H, 5.70; N, 2.60.

Step d)

Part 1)

***N*-[(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide**

[0162] A stirred suspension of (1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanaminium · (4R)-4-(2-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-olate 2-oxide (2.53 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (50 mL) was treated sequentially with triethylamine (1.39 mL, 10 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (1.04 g, 5.05 mmol). The progress of the reaction was monitored by LCMS. After eight hours,

423

approximately 5% of the starting amine was still present. An additional aliquot of 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (52 mg, 0.25 mmol, 5 mole%) was added, and the reaction was stirred at ambient temperature for an additional 16 hours. Monitoring by LCMS indicated complete formation of a single product. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with a 5% aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phase was washed with a 2 N hydrochloric acid solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a residue. The residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butylether in hexane, to afford *N*-[(1*S*)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (1.8 g, 89%, 99.2% ee), m.p. 133-135°C; $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (c = 10.1 mg/mL in CHCl₃);

Chiral LC Purity: 99.2% ee;

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 404.11224 [M+H]⁺. Calcd for C₂₁H₁₉F₂NO₃S: 404.11265

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

Step d)

Part 2a)

***N*-[1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide.**

[0163] A stirred solution of 1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (0.26 g, 1.12 mmol) in dichloromethane (10 mL) was treated with 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.23 g, 1.12 mmol), and pyridine (0.09 g, 1.12 mmol). The reaction was stirred at room temperature for twelve hours, diluted with dichloromethane, washed sequentially with a 1 N hydrochloric acid solution (2x) and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through a short column of silica gel, and evaporated to a residue which, after crystallization from ethyl acetate-hexane, afforded the title compound (0.22 g, 0.53 mmol, 48%) as a racemic, homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 182-184°C; MS [(+ESI), *m/z*]: 404 [M+H]⁺; MS [(-ESI), *m/z*]: 402 [M-H]⁻; IR (Solid), ν_{max} : 3241, 1594, 1480, 1325, 1263, 1154, 1083, 1026, 917, 835, 768, 671 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, major rotomer), 4.10 (broad s, 1H, minor rotomer), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.50 (m, 1H), 8.05 (broad s, 1H, minor rotomer), 8.09 (broad s, 1H, major rotomer), exists as approximately 2:1 ratio of rotomers;

Anal. calcd for C₂₁H₁₉F₂NO₃S: C, 62.52; H, 4.75; N, 3.47. Found: C, 62.54; H, 4.84; N, 3.24.

Step d)

Part 2b)

N*-[(1*R*)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide

[0164] The enantiomers of *N*-[1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AD-H[®] column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 50% ethanol in hexane at a flow rate of 15 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 5.4 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, *N*-[(1*R*)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide* (0.05 g, 0.13 mmol, 50%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. 133-135°C;

T_R = 5.4 minutes;

[α]_D²⁵ = +14.9° (*c* = 10.0 mg/mL in CHCl₃);

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 404.11216 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₁H₁₉F₂NO₃S: 404.11265;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, major rotomer), 3.79 (s, 3H), 4.05 (broad q, 1H, major rotomer), 4.10 (broad q, 1H, minor rotomer), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.50 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, minor rotomer), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, major rotomer), exists as approximately 2:1 ratio of rotomers.

*The stereochemical configuration is absolute and was assigned by conversion to (6*R*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine. The absolute configuration was determined by analogy to (6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine which was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Step d)

Part 2c)

424

N*-[(1*S*)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide

[0165] The enantiomers of *N*-[1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AD-H[®] column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 50% ethanol in hexane at a flow rate of 15 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 6.7 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, *N*-[(1*S*)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide* (0.05 g, 0.13 mmol, 50%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. 133-135°C;

$T_R = 6.7$ minutes;

$[\alpha]_D^{25} = -15.8^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL in CHCl_3);

HRMS [(+ESI), m/z]: 404.11224 $[M+H]^+$. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: 404.11265;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, minor rotomer), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, major rotomer), 3.79 (s, 3H), 4.05 (broad s, 1H, major rotomer), 4.10 (broad s, 1H, minor rotomer), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.45 – 7.50 (m, 1H), 8.05 (broad s, 1H, minor rotomer), 8.09 (broad s, 1H, major rotomer), exists as approximately 2:1 ratio of rotomers.

*The stereochemical configuration is absolute and was assigned by conversion to (6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine. The absolute configuration was assigned by comparison to the authentic sample of (6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Step e)

(6*S*)-8-Fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0166] A stirred suspension of *N*-[(1*S*)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (1.7 g, 4.2 mmol) and potassium carbonate (1.16 g, 8.4 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was heated at 100°C, and the reaction progress was monitored by LCMS. After 96 hours, water (300 mL) was added with stirring. A precipitate was filtered and washed with copious amounts of water. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butylether in hexane, to afford a purified solid. Recrystallization of the solid afforded

(6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine* (1.4 g, 87%, >99.9% ee), m.p. 196.8-198 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +209^\circ$ ($c = 11.0$ mg/mL in CHCl_3);

Chiral LC Purity: >99.9% ee;

MS [(+ESI), m/z]: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H); Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.65; H, 4.65; N, 3.65.

*The stereochemical configuration is absolute and was assigned by comparison to an authentic sample of (6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine synthesized in Example 33, Method B, step a. The absolute configuration of the above (6*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment. Step f)

4-[(6*S*)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylphenol

[0167] The title compound can be obtained from *N*-[(1*S*)-1-(2',4-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (Example 33, Method C, Step d, Parts 1 or 2c) by following first the procedure described in Example 33, Method C, Step e, followed by the demethylation procedure described in Example 33, Method B, Step b.

EXAMPLE 34

Method A

Step a)

Ethyl 4-[(6*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylphenyl carbonate*

[0168] The enantiomers of ethyl 4-[(6*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylphenyl carbonate (Example 32, Method A, Step d) were separated by chiral stationary phase high-performance liquid chromatography (Chiralcel® OJ-25 x 5 cm column) on a Rainin Auto-Prep System®, eluting with ethanol at a flow rate of 10 mL/min. The second peak with a retention time at 12.6 minutes was the title compound; T_R 12.6 minutes;

m.p. 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -217.0^\circ$ ($c = 1\%$ solution, CHCl_3);

425-8

**This page is not part of
the document!**

US2003038290 / 2004-050631

2/2

Date: Jun 17, 2004

Recipient: IB

Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH

426 89

MS [(+ESI), m/z]: 442 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₃H₂₀FN₃O₅S: C, 62.57; H, 4.57; N, 3.17. Found: C, 62.50; H, 4.59; N, 3.06.

*The absolute configuration was assigned by conversion to 4-[(*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol.

Step b)

4-[(*R*)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0169] The title compound was prepared from ethyl 4-[(*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenyl carbonate (0.05 g, 0.11 mmol), a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution (2 mL, 5 mmol), and methanol (2 mL), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step e to yield 4-[(*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* as a solid (0.04 g, 100%), m.p. 193°C;

$[\alpha]_D^{25} = -263.0^\circ$ (c = 1% solution, CHCl₃);

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.24 (br s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6 Hz, 1.5, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₈FN₃O₃S · 0.30 H₂O: C, 64.09; H, 4.46; N, 3.74. Found: C, 63.88; H, 4.31; N, 3.59.

*The absolute configuration was assigned by analogy to (*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine. The absolute configuration of the above (*S*)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was determined by a single crystal x-ray diffraction experiment.

Method B

Step a)

(*R*)-8-Fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine*

[0170] The enantiomers of 8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (Example 32, Method B, Step a) were separated by chiral

stationary phase high-performance liquid chromatography (Chiralpak® AD-25 x 5 cm column) on a Rainin Auto-Prep System®, eluting with a mixture of 2-propanol-hexane (1:9) at a flow rate of 15 mL/min. The second peak with a retention time at 12.8 minutes was the title compound;

T_R 12.8 minutes;

m.p. 181-182 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -251.0^\circ$ (1% solution, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 384 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

*The absolute configuration was assigned by analogy to (S)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine.

Step b)

4-[[[(R)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol*

[0171] The title compound was prepared from (R)-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.74 g, 1.93 mmol), cyclohexene (7.0 mL, 70.0 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (23 mL, 23 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method B, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), followed by trituration from hot hexane to yield 4-[[[(R)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol* as a solid (0.52 g, 73%), m.p. 193°C.

*The mass and NMR spectra of this material were identical to the mass and NMR spectra of authentic material prepared in Example 34, Method A, Step b;

$[\alpha]_D^{25} = -261^\circ$ (1% solution, CHCl_3).

EXAMPLE 35

Step a)

8-Fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0172] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 8-fluoro-6-methylphenanthridine, (Example 32, Method A, Step b, 0.7 g, 3.3 mmol), by treatment

42790

with sodium borohydride (0.5 g, 13.2 mmol) and trifluoroacetic acid (0.5 mL, 6.6 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol) and 4-methoxy-3-methylbenzenesulfonyl chloride (0.82 g, 3.7 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (10 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient) to yield, 8-fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white solid (0.36 g, 49% from the dihydrophenanthridine);

MS [(+ESI), m/z]: 420 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 3H), 6.30 (d, 1H), 5.32 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).

Step b)

4-[(8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0173] A mixture of 8-fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.30 g, 0.75 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.69 g, 1.9 mmol) was treated with 1 M boron trichloride in dichloromethane (1.9 mL, 1.9 mmol) at room temperature. After stirring for 24 hours at room temperature, the mixture was treated sequentially with water (20 mL), a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (50 mL), and ether (20 mL). The separated aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a residue. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4 to 3:7 gradient) to yield, the title compound as a homogeneous solid (0.21 g, 73%), m.p. 196°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 6.28 (d, 2H), 5.36 (q, 1H), 4.88 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.25 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈FNO₃S: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.66; H, 4.81; N, 3.50.

EXAMPLE 36

Step a)

***N*-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide**

[0174] 3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-2-ylamine was prepared from 2-iodoaniline (3.64 g, 16.7 mmol), 3-methoxyphenylboronic acid (2.54 g, 16.7 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.41 g, 0.50 mmol), and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (6.7 mL, 33.5 mmol), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step a, to afford the intermediate biphenyl amine as an oil (2.79 g, 84%). The title compound was prepared from the above intermediate biphenyl amine (0.75 g, 3.8 mmol), acetic anhydride (1.4 mL, 15 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.05 g, 0.4 mmol), and pyridine (1.2 mL, 15 mmol) according to the same procedure as described in Example 32, Method A, Step a to yield *N*-(3'-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide as a solid (0.60 g, 66%), m.p. 105-107°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 242 [*M*+*H*]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.03 (s, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80. Found: C, 74.35; H, 6.25; N, 5.63.

Step b)

7-Methoxy-6-methylphenanthridine

and

9-Methoxy-6-methylphenanthridine

[0175] A stirred solution of *N*-(3'-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide (2.04 g, 10.2 mmol) in acetonitrile (205 mL) was treated with phosphorous oxychloride (4.8 mL, 51 mmol) and heated at reflux for 14 hours. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with a saturated, aqueous, ammonium chloride solution (500 mL), ammonium hydroxide (until pH > 10), and ethyl acetate (200 mL). The separated aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. Analysis of the crude product by liquid chromatography with a mass spectrum detector indicated a 2:1 mixture of regioisomers. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (0:1 to 3:7 gradient), to yield the separated regioisomers, both as

428-9

homogeneous solids: 7-methoxy regioisomer A (0.61 g, 24%), and 9-methoxy regioisomer B (1.19 g, 52%);

Regioisomer A: 7-Methoxy-6-methylphenanthridine,
m.p. 85°C;

MS [(+ESI), m/z]: 224 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.2, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.18 (s, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₃NO · 0.60 H₂O: C, 76.97; H, 6.11; N, 5.98. Found: C, 76.98; H, 6.15; N, 5.80.

Regioisomer B: 9-Methoxy-6-methylphenanthridine,
m.p. 85°C;

MS [(+ESI), m/z]: 224 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₃NO: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 80.71; H, 5.83; N, 6.20.

Step c)

9-Methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0176] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 9-methoxy-6-methylphenanthridine (0.7 g, 3.1 mmol) by treatment with sodium borohydride (0.48 g, 12.6 mmol) and trifluoroacetic acid (0.5 mL, 6.3 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (1.0 mL, 7.5 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.77 g, 3.7 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (10 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), to yield 9-methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white solid (0.45 g, 61% from the dihydrophenanthridine), m.p. 129-130°C;

MS [(+ESI), m/z]: 396 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.2,

2.4 Hz, 1H), 6.37 (m, 2H), 5.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H);

Anal. calcd for $C_{22}H_{21}NO_4S$: C, 66.82; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 66.79; H, 5.33; N, 3.44.

Step d)

5-[(4-Hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol

[0177] The title compound was prepared from 9-methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.35 g, 0.89 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.82 g, 2.2 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (4.44 mL, 4.44 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 1:1 gradient), to yield 5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol as a solid (0.18 g, 56%), m.p. 212°C;

MS [(+ESI), m/z]: 368 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.33 (td, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 2H), 5.37 (q, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 1.23 (d, 3H);

Anal. calcd for $C_{20}H_{17}NO_4S$: C, 65.38; H, 4.66; N, 3.81. Found: C, 65.02; H, 4.88; N, 3.56.

EXAMPLE 37

Step a)

9-Methoxy-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0178] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 9-methoxy-6-methylphenanthridine, (Example 36, Step b, 0.7 g, 3.1 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.48 g, 12.6 mmol) and trifluoroacetic acid (0.5 mL, 6.3 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (1.1 mL, 7.9 mmol) and 4-methoxy-3-methylbenzenesulfonyl chloride (0.87 g, 3.9 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (10 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 3:7 gradient), to yield 9-methoxy-5-[(4-methoxy-

429 28

3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white solid (0.27 g, 33% from the dihydrophenanthridine);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.29 (td, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 3H), 6.26 (d, 1H), 5.33 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.20 (d, 3H).

Step b)

5-[(4-Hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol

[0179] The title compound was prepared from 9-methoxy-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.27 g, 0.66 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.61 g, 1.7 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (3.3 mL, 3.3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 1:1 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane, to yield 5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol as a homogeneous solid (0.10 g, 40%);

MS [(-ESI), *m/z*]: 380 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.07 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.30 (q, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.07 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₄S · 0.20 H₂O: C, 65.51; H, 5.08; N, 3.64. Found: C, 65.49; H, 4.84; N, 3.51.

EXAMPLE 38

Step a)

7-Methoxy-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0180] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 7-methoxy-6-methylphenanthridine, (Example 36, Step b, 0.61 g, 2.7 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.62 g, 16 mmol) and trifluoroacetic acid (0.84 mL, 10.8 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (0.85 mL, 6.1 mmol) and 4-methoxy-3-methylbenzenesulfonyl chloride (0.67 g, 3.0 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (3 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The

crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), to yield 7-methoxy-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white solid (0.21 g, 34% from the dihydrophenanthridine);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.70 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (d, 3H).

Step b)

5-[(4-Hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol

[0181] The title compound was prepared from 7-methoxy-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.21 g, 0.51 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.47 g, 1.3 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (3.1 mL, 3.1 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 3:2 gradient), followed by trituration from dichloromethane, to yield 5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol as a homogeneous solid (0.10 g, 53%), m.p. 258°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 380 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.03 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.07 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₄S · 0.5 H₂O: C, 64.80; H, 5.16; N, 3.59. Found: C, 64.64; H, 4.93; N, 3.55.

EXAMPLE 39

Step a)

7-Methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0182] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 7-methoxy-6-methylphenanthridine, (Example 36, Step b, 0.61 g, 2.7 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.62 g, 16 mmol) and trifluoroacetic acid (0.84 mL, 10.8 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (0.77 mL, 5.5 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.57 g, 2.8 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (3 mL) according to the procedure

430 B

and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), to yield 7-methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a white solid (0.17 g, 33% from the dihydrophenanthridine);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.71 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.59 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.03 (d, 3H).

Step b)

5-[(4-Hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol

[0183] The title compound was prepared from 7-methoxy-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.17 g, 0.43 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.39 g, 1.1 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (2.6 mL, 2.6 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:1), followed by trituration from dichloromethane, to yield 5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol as a homogenous solid (0.096 g, 61%);

MS [(−ESI), *m/z*]: 366 [M−H][−];

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.15 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.33 (td, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.64 (q, 1H), 1.07 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₇NO₄S · 0.20 H₂O: C, 64.74; H, 4.73; N, 3.78. Found: C, 64.79; H, 4.64; N, 3.69.

EXAMPLE 40

Step a)

***N*-(4'-Fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide**

[0184] The intermediate 1,1'-biphenylamine was prepared from 2-iodoaniline (16.5 g, 75.3 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (10.5 g, 75.3 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.60 g, 0.73 mmol), and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (30 mL, 150 mmol). In a separate, second step the 1,1'-biphenylamine was treated with propionic anhydride

(10.6 mL, 82.8 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.46 g, 3.8 mmol), and pyridine (24.0 mL, 301 mmol) in dichloromethane, according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step a, to yield *N*-(4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide as a solid (10.6 g, 58%), m.p. 101°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 244 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 8H), 2.10 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₄FNO: C, 74.06; H, 5.80; N, 5.76. Found: C, 73.91; H, 5.83; N, 5.63.

Step b)

6-Ethyl-8-fluorophenanthridine

[0185] The title compound was prepared from *N*-(4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide (5.00 g, 20.6 mmol) and phosphorous oxychloride (9.6 mL, 103 mmol), according to the procedure and in the same manner as described in Example 36, Step b to yield, after purification by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, 6-ethyl-8-fluorophenanthridine as a white solid (1.43 g, 31%, m.p. 105-106°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 226 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₂FN: C, 79.98; H, 5.37; N, 6.22. Found: C, 79.71; H, 5.20; N, 6.09.

Step c)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0186] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 6-ethyl-8-fluorophenanthridine (1.10 g, 4.88 mmol) by treatment with sodium borohydride (1.11 g, 29.3 mmol) and trifluoroacetic acid (1.50 mL, 19.5 mmol) in tetrahydrofuran (18 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (4.1 mL, 29.3 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (1.11 g, 5.37 mmol) in dichloromethane (5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 3:7 gradient), to yield 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white, crystalline, solid (1.67 g, 87%), m.p. 153-156°C;

43/44

MS [(+ESI), m/z]: 398 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.12 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₀FNO₃S: C, 66.48; H, 5.07; N, 3.52. Found: C, 66.25; H, 4.96; N, 3.45.

Step d)

4-[(6-Ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

The title compound was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.51 g, 1.3 mmol), tetrabutylammonium iodide (1.2 g, 3.2 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (9.0 mL, 9.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 2:3 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane, to yield 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a solid (0.36 g, 94%), m.p. 151°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.21 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.96 (td, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.37 (d, 2H), 5.09 (dd, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.89 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈FNO₃S: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.55; H, 4.64; N, 3.56.

EXAMPLE 41

Step a)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0187] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-phenanthridine, (Example 40, Step b, 0.79 g, 3.48 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.79 g, 21 mmol) and trifluoroacetic acid (1.1 mL, 14 mmol) in tetrahydrofuran (18 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (0.8 mL, 6 mmol) and 4-methoxy-3-methylbenzenesulfonyl chloride (0.66 g, 3.0 mmol, 2 equivalents) in dichloromethane (5 mL) according to the

procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:19 to 3:7 gradient), to yield 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white solid (0.57 g, 92% from the dihydrophenanthridine), m.p. 140°C;

MS [(+ESI), m/z]: 434 [M+Na]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.72 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, 3H).

Step b)

4-[(6-Ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0188] The title compound was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.53 g, 1.3 mmol), tetrabutylammonium iodide (1.2 g, 3.2 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (8.9 mL, 8.9 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:1 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane to yield 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol as a homogeneous solid (0.25 g, 50%), m.p. 181°C;

MS [(-ESI), m/z] 396 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.11 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.09 (dd, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.89 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₀FO₃S · 0.50 H₂O: C, 65.01; H, 5.21; N, 3.45. Found: C, 65.23; H, 4.97; N, 3.40.

EXAMPLE 42

Step a)

***N*-(3'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide**

[0189] 3'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-ylamine was prepared from 2-iodoaniline (2.97 g, 13.5 mmol), 3-methylphenylboronic acid (1.84 g, 13.5 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.33 g, 0.41 mmol), and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (5.4 mL, 27 mmol),

4328

according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step a, to afford the intermediate biphenylamine as an oil (2.05 g, 83%). The title compound was prepared from the above intermediate biphenylamine (1.89 g, 10.3 mmol), propionic anhydride (2.64 mL, 20.6 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.12 g, 1.0 mmol), and pyridine (3.3 mL, 41 mmol), according to the same procedure, to yield *N*-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide as a solid (2.45 g, 99%), m.p. 83°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 238 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.08 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₇NO: C, 80.30; H, 7.16; N, 5.85. Found: C, 80.47; H, 7.12; N, 5.78.

Step b)

6-Ethyl-7-methylphenanthridine

and

6-Ethyl-9-methylphenanthridine

[0190] The title compounds were prepared from *N*-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide (2.35 g, 9.82 mmol) and phosphorous oxychloride (4.6 mL, 49 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 36, Step b. The regioisomers were purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-hexane (1:9) to yield the separated regioisomers as white solids: 7-methyl regioisomer A (0.25 g, 12%) and 9-methyl regioisomer B (1.59 g, 73%);

Regioisomer A: 6-Ethyl-7-methylphenanthridine,

MS [(+ESI), *m/z*]: 222 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.53 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.0, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.50 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Regioisomer B: 6-Ethyl-9-methylphenanthridine,

MS [(+ESI), *m/z*]: 222 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.50 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.36 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Step c)

6-Ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-7-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0191] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 6-ethyl-7-methylphenanthridine (0.25 g, 1.1 mmol) by treatment with sodium borohydride (0.26 g, 6.8 mmol) and trifluoroacetic acid (0.35 mL, 4.6 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (1.0 mL, 6.8 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.47 g, 2.3 mmol) in dichloromethane (4 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was utilized without further purification.

MS [(+ESI), m/z]: 416 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.71 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 5.10 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.90 (t, 3H).

Step d)

4-[(6-Ethyl-7-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0192] The title compound was prepared from 6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-7-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.45 g, 1.1 mmol), tetrabutylammonium iodide (1.00 g, 2.71 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (8.0 mL, 8.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 1:1 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, to yield 4-[(6-ethyl-7-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.11 g, 25%), m.p. 167-169°C;

MS [(-ESI), m/z]: 378 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.17 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.33 (d, 2H), 5.13 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.93 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₁NO₃S: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.35; H, 5.67; N, 3.63.

EXAMPLE 43

Step a)

6-Ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-9-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0193] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 6-ethyl-9-methylphenanthridine, (Example 42, Step b, 0.50 g, 2.3 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.51 g, 13.5 mmol) and trifluoroacetic acid (0.7 mL, 9 mmol) in tetrahydrofuran (11 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (1.9 mL, 14 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.93 g, 4.50 mmol) in dichloromethane (11 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-9-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous, white, crystalline, solid, m.p. 133°C;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.02 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S · 0.10 H₂O · 0.26 C₆H₁₅N: C, 69.97; H, 6.48; N, 4.19.

Found: C, 69.79; H, 5.97; N, 3.57.

Step b)

4-[(6-Ethyl-9-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0194] The title compound was prepared from 6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-9-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.67 g, 1.7 mmol), tetrabutylammonium iodide (1.5 g, 4.1 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (11.9 mL, 11.9 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 1:1 gradient), followed by trituration from a mixture of ethyl acetate-hexane, to yield 4-[(6-ethyl-9-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.23 g, 36%), m.p. 167-170°C;

MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.17 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.33 (d, 2H), 5.01 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.87 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₁NO₃S: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.59; H, 5.47; N, 3.58.

EXAMPLE 44

Step a)

***N*-(5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide**

[0195] A vigorously stirred suspension of 2-iodoaniline (10.0 g, 45.7 mmol), potassium bromide (6.52 g, 54.8 mmol), and ammonium molybdate tetrahydrate (0.57 g, 0.46 mmol) in acetic acid (54 mL) was cooled to 0°C, treated with sodium perborate (7.74 g, 50.3 mmol), and stirred for two hours as the reaction warmed to room temperature. After adding water and stirring one additional hour, the reaction mixture was poured into ice-water and filtered. The filtered solid was washed with water, dissolved in ethyl acetate (250 mL), and washed with a saturated, aqueous, potassium carbonate solution (2 x 75 mL). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the intermediate, 4-bromo-2-iodoaniline, as a red solid (12.56 g, 92%).

[0196] 5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-ylamine was prepared from the above intermediate, 4-bromo-2-iodoaniline (12.6 g, 42.2 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (5.9 g, 42 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.69 g, 0.84 mmol), and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (85 mL, 425 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step a.

[0197] The title compound was prepared from the above 5-bromo-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-ylamine (10.1 g, 37.8 mmol), propionic anhydride (5.33 mL, 41.6 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.46 g, 3.8 mmol), and pyridine (12.3 mL, 151 mmol), according to the same procedure, to yield *N*-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide as a solid (7.74 g, 64% from 4-bromo-2-iodoaniline), m.p. 133°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 320 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.21 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 2.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₃BrFNO: C, 55.92; H, 4.07; N, 4.35. Found: C, 55.79; H, 4.08; N, 4.31.

Step b)

2-Bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridine

434

[0198] The title compound was prepared from *N*-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)propanamide (3.94 g, 12.2 mmol) and polyphosphoric acid (74 g), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step b, to yield, after re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, 2-bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridine as a white solid (3.32 g, 89%), m.p. 111°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 304 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.99 (m, 2H), 8.15 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 3.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₁BrFN: C, 59.23; H, 3.65; N, 4.60. Found: C, 59.00; H, 3.52; N, 4.44.

Step c)

2-Bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0199] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 2-bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridine (3.27 g, 10.8 mmol) by treatment with sodium borohydride (2.03 g, 53.8 mmol) and trifluoroacetic acid (3.31 mL, 43.0 mmol) in tetrahydrofuran (43 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (9.0 mL, 65 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (2.44 g, 11.8 mmol) in dichloromethane (11 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel; eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), to afford 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous; yellow, crystalline, solid, m.p. 133-136°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 498/500 [M+Na]⁺, contains one bromine atom;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (td, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Step d)

4-[(2-Bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0200] The title compound was prepared from 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.61 g, 1.3 mmol), tetrabutylammonium iodide (1.1 g, 3.1 mmol), and 1 M boron trichloride in

dichloromethane (9.0 mL, 9.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (3:7 to 1:1 gradient), followed by trituration from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 4-[(2-bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.23 g, 38%), m.p. 220-221°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 460 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.27 (br s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.97 (td, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.41 (d, 2H), 5.11 (dd, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.89 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₇BrFNO₃S: C, 54.56; H, 3.71; N, 3.03. Found: C, 54.33; H, 3.77; N, 2.97.

EXAMPLE 45

4-[(2-Bromo-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0201] 8-Fluoro-5-(4-methoxyphenylsulfonyl)-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.64 g, 1.7 mmol) was treated with 1 M boron tribromide in dichloromethane (6.6 mL, 6.6 mmol) and stirred at room temperature for twelve hours. A solution of saturated, aqueous, sodium bicarbonate (50 mL) was added slowly to the reaction, followed by extraction of the mixture with dichloromethane (6 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude material. The crude material was filtered through a short column of silica gel, eluted with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4), and the filtrate concentrated *in vacuo* to a solid. After trituration with dichloromethane and filtration, the title compound was obtained as a homogeneous solid (0.23 g, 37%), m.p. 237-239°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 446 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.30 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.8 Hz, 2.7, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₅BrFNO₃S: C, 53.58; H, 3.37; N, 3.12. Found: C, 53.29; H, 3.17; N, 2.97.

EXAMPLE 46

Step a)

3-Chloro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride

[0202] A stirred solution of 2-chloroanisole (8.90 mL, 70.1 mmol) in chloroform (100 mL) was cooled to 0°C, and treated drop-wise with chlorosulfonic acid (9.3 mL, 140 mmol). After stirring at room temperature for 14 hours, the reaction mixture was poured into ice-water (250 mL) and the separated, aqueous phase extracted with chloroform (2 x 50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a viscous oil which crystallized upon standing (8.58 g, 52%), m.p. 78°C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

Step b)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine

[0203] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 6-ethyl-8-fluorophenanthridine, (Example 40, Step b, 0.40 g, 1.8 mmol), by treatment with sodium borohydride (0.40 g, 10.6 mmol) and trifluoroacetic acid (0.55 mL, 7.1 mmol) in tetrahydrofuran (7 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (0.9 mL, 6.4 mmol) and 3-chloro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.51 g, 2.1 mmol, 2.1 equivalents) in dichloromethane (5 mL), according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d, to afford 6-ethyl-8-fluoro-5-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine as a crude product, which was utilized without further purification.

MS [(+ESI), *m/z*]: 454 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.72 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.11 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.87 (t, 3H).

Step c)

2-Chloro-4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0204] The title compound was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-5-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (0.41 g, 0.96 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.85 g, 2.3 mmol), and 1 M boron trichloride in dichloromethane (6.7 mL, 6.7 mmol) according to the procedure and in the same

manner as described in Example 35, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (20:80 to 35:65 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, to yield 2-chloro-4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.16 g, 41%), m.p. 174-177°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 416 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.09 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.12 (dd, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.90 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₇ClFNO₃S: C, 60.36; H, 4.10; N, 3.35. Found: C, 60.00; H, 4.09; N, 3.24.

EXAMPLE 47

Step a)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0205] A stirred solution of 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (Example 44, Step c, 0.25 g, 0.52 mmol) and phenylboronic acid (0.06 g, 0.52 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.01 g, 0.02 mmol) and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (0.2 mL, 1 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for twelve hours, cooled to room temperature, and quenched with a saturated, aqueous, sodium chloride solution (10 mL) and diethyl ether (50 mL). The separated organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4) to yield the title compound as a solid (0.13 g, 50%);

MS [(+ESI), *m/z*]: 474 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);

436

Anal. calcd for $C_{28}H_{24}FNO_3S$: C, 71.02; H, 5.11; N, 2.96. Found: C, 70.84; H, 5.24; N, 2.80.

Step b)

4-[(6-Ethyl-8-fluoro-2-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0206] A stirred suspension of 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-phenyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.13 g, 0.26 mmol) and cyclohexene (0.48 mL, 4.8 mmol) was treated drop-wise at room temperature under nitrogen with a solution of 1 M boron tribromide in dichloromethane (1.6 mL, 1.6 mmol). After stirring for 20 hours at room temperature, the reaction was quenched by the drop-wise addition of a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (300 mL), followed by extraction with dichloromethane (6 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4 to 3:7 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, to yield 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.09 g, 71%), m.p. 207°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 458 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.22 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.48 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 3H), 6.41 (d, 2H), 5.13 (dd, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.92 (t, 3H);

Anal. calcd for $C_{27}H_{22}FNO_3S$: C, 70.57; H, 4.83; N, 3.05. Found: C, 70.27; H, 4.69; N, 2.94.

EXAMPLE 48

Step a)

8-Fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0207] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 8-fluoro-6-methylphenanthridine, (Example 32, Method A, Step b, 2.00 g, 9.45 mmol), by treatment with sodium borohydride (1.79 g, 47.4 mmol) and trifluoroacetic acid (2.9 mL, 37.9 mmol) in tetrahydrofuran (38 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (2.9 mL, 21 mmol) and 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.78 g, 3.8 mmol, 1.1 equivalents) in dichloromethane (5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by re-

crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 8-fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous solid (1.02 g, 78% from the dihydrophenanthridine), m.p. 130-131°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 5.38 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈FNO₃S · 0.15 C₈H₁₅N · 0.50 H₂O: C, 64.53; H, 5.25; N, 3.95.

Found: C, 64.87; H, 5.05; N, 3.92.

Step b)

3-[(8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0208] The title compound was prepared from 8-fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.50 g, 1.3 mmol), cyclohexene (2.4 mL, 24 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (7.8 mL, 7.8 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4), followed by trituration from hexane, to yield 3-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.37 g, 71%), m.p. 161°C;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.73 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.42 (q, 1H), 1.14 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆FNO₃S · 0.10 C₄H₈O₂ · 0.10 H₂O: C, 64.48; H, 4.51; N, 3.69.

Found: C, 64.47; H, 4.29; N, 3.48.

EXAMPLE 49

Step a)

3-Fluoro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride

[0209] A stirred solution of 2-fluoroanisole (33.7 mL, 301 mmol) in chloroform (250 mL) was cooled to 0°C and treated drop-wise with chlorosulfonic acid (50.0 mL, 752 mmol). After stirring at room temperature for 14 hours, the reaction mixture was poured into ice-water (700 mL) and the separated, aqueous phase extracted with

437-120

chloroform (2 x 200 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 3-fluoro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride as a fine, white solid (58.6 g, 87%), m.p. 80°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.32 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

Step b)

8-Fluoro-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0210] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 8-fluoro-6-methylphenanthridine, (Example 32, Method A, Step b, 2.00 g, 9.45 mmol), by treatment with sodium borohydride (1.79 g, 47.4 mmol) and trifluoroacetic acid (2.9 mL, 37.9 mmol) in tetrahydrofuran (38 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (2.7 mL, 19 mmol) and 3-fluoro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.78 g, 3.5 mmol, 1.1 equivalents) in dichloromethane (5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by recrystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous solid (1.08 g, 84% from the dihydrophenanthridine), m.p. 146-147°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 460 [M+AcO⁺];

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₇F₂NO₃S: C, 62.83; H, 4.27; N, 3.49. Found: C, 62.59; H, 4.46; N, 3.49.

Step c)

2-Fluoro-4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0211] The title compound was prepared from 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.50 g, 1.3 mmol), cyclohexene (2.3 mL, 22 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (7.5 mL, 7.5 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4), followed by trituration from

hexane, to yield 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.40 g, 82%), m.p. 191°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.79 (br s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.58 (t, 1H), 5.44 (q, 1H), 1.44 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₅F₂NO₃S: C, 62.01; H, 3.90; N, 3.62. Found: C, 61.75; H, 3.80; N, 3.41.

EXAMPLE 50

Step a)

5-[(3,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-8-fluoro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0212] The intermediate dihydrophenanthridine was prepared from 8-fluoro-6-methylphenanthridine, (Example 32, Method A, Step b, 2.00 g, 9.45 mmol), by treatment with sodium borohydride (1.79 g, 47.4 mmol) and trifluoroacetic acid (2.9 mL, 37.9 mmol) in tetrahydrofuran (38 mL). In a separate, second step, the dihydrophenanthridine was treated with triethylamine (3.0 mL, 22 mmol) and 3,4-dimethoxybenzenesulfonyl chloride (0.94 g, 3.97 mmol, 1.1 equivalents) in dichloromethane (5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step d. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 5-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-8-fluoro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine as a homogeneous solid (1.03 g, 69% from the dihydrophenanthridine), m.p. 152-153°C; MS [(+ESI), *m/z*]: 414 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.38 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₀FNO₄S: C, 63.91; H, 4.88; N, 3.39. Found: C, 63.54; H, 4.97; N, 3.30.

Step b)

4-[(8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,2-diol

[0213] The title compound was prepared from 5-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-8-fluoro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.50 g, 1.2 mmol), cyclohexene (4.4 mL, 44 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane

438⁴⁰

(14.5 mL, 14.5 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:1 to 7:3 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of dichloromethane-hexane (2x), to yield 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,2-diol as a homogeneous solid (0.23 g, 50%), m.p. 165-170°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.64 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.44 - 6.41 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.37 (q, 1H), 1.13 (d, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆FO₄S · 0.50 CH₂Cl₂: C, 57.55; H, 4.00; N, 3.27. Found: C, 57.18; H, 4.14; N, 3.21.

EXAMPLE 51

Step a)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0214] A stirred solution of 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (Example 44, Step c, 0.30 g, 0.63 mmol) in tetrahydrofuran (7 mL) was cooled to -78°C, and treated drop-wise under nitrogen with a solution of 1.4 M *n*-butyllithium in hexane (0.9 mL, 1.26 mmol). After stirring for 10 min, iodomethane (0.08 mL, 1.26 mmol) was added, and the reaction stirred until room temperature was reached. The reaction was quenched with a 0.1 N hydrochloric acid solution (15 mL, 1.5 mmol), and a saturated, aqueous, sodium chloride solution (150 mL). The separated aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product, which was used without further purification;

MS [(+ESI), *m/z*]: 434 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.56 (d, 2H), 5.04 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.85 (t, 3H).

Step b)

4-[(6-Ethyl-8-fluoro-2-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0215] The title compound was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.24 g, 0.58 mmol), cyclohexene (2.1 mL, 21 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (7.0 mL, 7.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4), followed by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane (2x), to afford 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.14 g, 59%), m.p. 197-200°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 396 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.18 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.38 (d, 2H), 5.07 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.88 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₀FO₃S · 0.50 H₂O: C, 65.01; H, 5.21; N, 3.45. Found: C, 64.98; H, 5.08; N, 3.26.

EXAMPLE 52

Step a)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-thien-3-yl-5,6-dihydrophenanthridine

[0216] The title compound was prepared from 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (Example 44, Step c, 0.35 g, 0.73 mmol), 3-thiopheneboronic acid (0.09 g, 0.73 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.02 g, 0.02 mmol), and a 5 N aqueous sodium hydroxide solution (0.3 mL, 1.5 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step a. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4) to yield 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-thien-3-yl-5,6-dihydrophenanthridine as a solid (0.18 g, 51%);

MS [(+ESI), *m/z*]: 480 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.06 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.99 (td, 1H), 6.62 (d, 2H), 5.13 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.93 (t, 3H);

Anal. calcd for $C_{28}H_{22}FNO_3S_2 \cdot 0.10 C_6H_{14}$: C, 65.44; H, 4.83; N, 2.87. Found: C, 65.74; H, 5.05; N, 2.73.

Step b)

4-[(6-Ethyl-8-fluoro-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0217] The title compound was prepared from 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-thien-3-yl-5,6-dihydrophenanthridine (0.28 g, 0.58 mmol), cyclohexene (13 mL, 10.5 mmol), and 1 M boron tribromide in dichloromethane (3.5 mL, 3.5 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 47, Step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4) to yield 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a homogeneous solid (0.17 g, 63%); MS [(-ESI), m/z]: 464 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.20 (br s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.40 (d, 2H), 5.11 (dd, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).

EXAMPLE 53

4-[(6-Ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenyl 3,3-dimethylbutanoate

[0218] A stirred solution of 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (Example 40, Step d, 0.05 g, 0.13 mmol) in dichloromethane (2 mL) was treated sequentially with pyridine (0.04 mL, 0.52 mmol) and *t*-butylacetyl chloride (0.04 mL, 0.26 mmol). After stirring for twelve hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (50 mL). The separated aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient) to yield the title compound as a white solid (0.05 g, 71%), m.p. 128°C; MS [(+ESI), m/z]: 482 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 2.29 (s, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.91 (t, 3H);

Anal. calcd for $C_{27}H_{28}FNO_4S \cdot 0.15 C_6H_{14} \cdot 0.30 H_2O$: C, 67.03; H, 6.19; N, 2.80. Found: C, 67.15; H, 6.40; N, 2.40.

EXAMPLE 54**4-[(6-Ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenyl propionate**

[0219] A stirred solution of 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (Example 40, Step d, 0.06 g, 0.16 mmol) in dichloromethane (2 mL) was treated sequentially with pyridine (0.05 mL, 0.63 mmol) and propionyl chloride (0.03 mL, 0.3 mmol). After stirring for twelve hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution (50 mL). The separated aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient) to yield the title compound as a white solid (0.05, 77%), m.p. 111-112°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 440 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.76 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 5.16 (dd, 1H), 2.54 (q, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.91 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₄H₂₂FN₂O₄S: C, 65.59; H, 5.05; N, 3.19. Found: C, 65.20; H, 4.98; N, 3.00.

EXAMPLE 55**4-[(6-Ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenyl benzoate**

[0220] A stirred solution of 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (Example 40, Step d, 0.05 g, 0.13 mmol) in dichloromethane (2 mL) was treated sequentially with pyridine (0.04 mL, 0.52 mmol) and benzoyl chloride (0.03 mL, 0.26 mmol). After stirring for twelve hours and room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL). The separated aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude product. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:9 to 1:4 gradient), followed by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane, to yield the title compound as a white solid (0.04 g, 59%);

440¹⁰³

MS [(+ESI), m/z]: 488 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.06 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.97 (td, 1H), 5.20 (dd, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.93 (t, 3H);

Anal. calcd for C₂₈H₂₂FNO₄S · 0.10 H₂O: C, 68.73; H, 4.57; N, 2.86. Found: C, 68.56; H, 4.30; N, 2.71.

EXAMPLE 56

Step a)

5-[(3-Fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0221] The title compound was prepared from phenanthridine (7.17 g, 40 mmol), 1.4 M methyllithium in diethyl ether (29 mL, 40.6 mmol), and 3-fluoro-4-methoxybenzenesulfonyl chloride (8.99 g, 40 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step a. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-cyclohexane to yield 5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (6.79 g, 17.7 mmol, 44%) as an off-white solid;

MS [(EI), m/z]: 383 [M]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.79 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, ArH-4), 7.39 - 7.47 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H, ArH-7), 7.12 - 7.21 (m, 2H, ArH-8,9), 6.73 - 6.82 (m, 3H, ArH'), 5.42 (q, J = 7 Hz, 1H, H-6), 3.71 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.11 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈FNO₃S: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.84; H, 4.69; N, 3.57.

Step b)

2-Fluoro-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0222] The title compound was prepared from 5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.5 g, 1.3 mmol), cyclohexene (0.33 mL, 3.25 mmol) and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (7.8 mL, 7.8 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting sequentially with dichloromethane and ethyl acetate to yield 2-fluoro-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.35 g, 0.96 mmol, 74%) as a light-yellow solid, m.p. 172-174°C;

MS [(-ESI) m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.71(s, 1H, -OH-4'), 7.79 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, ArH-4), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-10), 7.37 - 7.45 (m, 2H, ArH-2,3), 7.25 (d, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH-7), 7.13 - 7.21 (m, 2H, ArH-8,9), 6.68 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.63 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H, ArH-6'), 6.53 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.41(q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.11(d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆FO₃S·0.15 H₂O: C, 64.56; H, 4.42; N, 3.76. Found: C, 64.31; H, 4.17; N, 3.56.

EXAMPLE 57

Step a)

2-Bromo-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0223] The title compound was prepared from 5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.15 g, 3.0 mmol), bromine (0.61 mL, 12.0 mmol), and acetic acid (30 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step a. The crude product was purified by re-crystallization from ethyl acetate to yield 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.03 g, 2.22 mmol, 74%); MS [(+ESI), m/z]: 461 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH-1), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH-3), 7.53 - 7.55 (m, 2H, ArH-4,10), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH-7), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH-8), 7.15 (t, J = Hz, 1H, ArH-9), 6.80 - 6.87 (m, 3H, ArH'-2',5',6'), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.72 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Step b)

4-[(2-Bromo-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-fluorophenol

[0224] The title compound was prepared from 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.5 g, 1.08 mmol), cyclohexene, (0.27 mL, 3.58 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (6.49 mL, 6.49 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step b. The crude product was purified by re-crystallization from dichloromethane to yield 4-[(2-bromo-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-fluorophenol (0.15 g, 0.34 mmol, 31%) as an off-white solid, m.p. 203-206°C;

441

MS [(-ESI), m/z]: 446 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.77 (s, 1H, -OH-4'), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H, ArH-4), 7.52 - 7.57 (m, 2H, ArH-3,10), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-7), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-8), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H, ArH-9), 6.79 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.67 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, ArH'-6'), 6.57 (t, J = 8.6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₅BrFNO₃S · 0.35 H₂O: C, 52.84; H, 3.48; N, 3.08. Found: C, 52.76; H, 3.33; N, 2.98.

EXAMPLE 58

Step a)

1-Methoxy-2-(trifluoromethyl)benzene

[0225] A stirred solution of 2-hydroxybenzotrifluoride (23.0 g, 142 mmol) in 2-butanone (107 mL) was treated with potassium carbonate (25.51 g, 185 mmol) and iodomethane (13.3 mL, 213 mmol). The mixture was heated at reflux overnight under argon until the thin-layer chromatography showed a completed reaction. The mixture was cooled to room temperature and filtered through diatomaceous earth. The filtered solid was washed with acetone and the filtrate concentrated carefully *in vacuo* without heating. The resulting crude liquid was purified by vacuum distillation to yield the title compound (21.79 g, 0.124 mol, 87%) as a colorless liquid.

7.56 (m, 2H, ArH-4,5), 7.20 (m, 1H, ArH-6), 7.03 (m, 1H, ArH-3), 3.83 (s, 3H, -OCH₃-1);

Step b)

4-Methoxy-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride

[0226] A solution of 1-methoxy-2-(trifluoromethyl)benzene (10.0 g, 56.8 mmol) in dry chloroform (76 mL) was cooled to 0°C and treated with chlorosulfonic acid (7.55 mL, 113.5 mmol) drop-wise under argon. After the addition was completed, the reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring the mixture slowly onto ice. The separated, aqueous phase was extracted with chloroform (3x). The combined organic phase was washed sequentially with a saturated, aqueous sodium chloride solution (2x) and water. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (8.77 g, 31.9 mmol, 56%) as a gray solid;

MS [(+ESI), m/z]: 274 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.81 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, ArH-6), 7.75 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH-2), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, ArH-5), 3.89 (s, 3H, -OCH₃-4);

Anal. calcd for C₈H₆ClF₃O₃S: C, 34.99; H, 2.2. Found: C, 34.98, H, 2.1.

Step c)

5-[[4-Methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0227] The title compound was prepared from phenanthridine (5.38 g, 30 mmol), 1.4 M methyllithium in diethyl ether (21.8 mL, 30.5 mmol), and 4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (8.24 g, 30 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step a. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:8) to yield 5-[[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (5.75 g, 13.27 mmol, 44%) as a white solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 434 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-1), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH-4), 7.49 - 7.36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH-7), 7.18 - 7.09 (m, 3H, ArH-8,9, ArH'-6'), 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH'-5'), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₂H₁₈F₃NO₃S: C, 60.96; H, 4.19; N, 3.23. Found: C, 60.88; H, 4.1; N, 3.03.

Step d)

4-[(6-Methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-(trifluoromethyl)phenol

[0228] The title compound was prepared from 5-[[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.5 g, 1.15 mmol), cyclohexene (0.29 mL, 2.88 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (6.92 mL, 6.92 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to yield 4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-(trifluoromethyl)phenol (0.044 g, 0.104 mmol, 9%) as an off-white solid, m.p. 213-215°C;

MS [(-ESI) *m/z*]: 418 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.44 (s, 1H, OH-4'), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-1), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH-4), 7.47 - 7.40 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H,

ArH-7), 7.18 - 7.10 (m, 2H, ArH-8,9), 6.99 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6.94 (s, 1H, ArH'-2'), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₆F₃NO₃S · 0.20 CH₂Cl₂ · 0.20 H₂O: C, 57.87; H, 3.85; N, 3.18.

Found: C, 57.75; H, 3.91; N, 3.05.

EXAMPLE 59

Step a)

4-Methoxy-3,5-dimethylbenzenesulfonyl chloride

[0229] The title compound was prepared from 2-methoxy-1,3-dimethylbenzene (6.81 g, 50 mmol) and chlorosulfonic acid (6.65 mL, 100 mmol), according to the procedure and in the same manner as described in Example 58, step b to yield 4-methoxy-3,5-dimethylbenzenesulfonyl chloride (7.43 g, 31.3 mmol, 63%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 234 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.24 (s, 2H, ArH-2,6), 3.62 (s, 3H, -OCH₃-4), 2.19 (s, 6H, -CH₃-3,5);

Anal. calcd for C₉H₁₁ClO₃S · 0.3 H₂O: C, 45.02; H, 4.87. Found: C, 44.92; H, 4.78.

Step b)

5-[(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0230] The title compound was prepared from phenanthridine (3.58 g, 20 mmol), 1.4 M methyllithium in diethyl ether (14.5 mL, 20.3 mmol), and 4-methoxy-3,5-dimethylbenzenesulfonyl chloride (4.69 g, 20 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step a. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:8) to yield 5-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (4.86 g, 12.4 mmol, 62%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH-1), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH-4), 7.45 - 7.38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.21 - 7.16 (m, 2H, ArH-7,8), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH-9), 6.60 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 3.48 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.85 (s, 6H, -CH₃-3',5'), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70.20; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 80.08; H, 5.84; N, 3.45.

Step c)

2,6-Dimethyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0231] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (1.0 g, 2.54 mmol), cyclohexene (0.64 mL, 6.36 mmol) and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15.3 mL, 15.3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to yield 2,6-dimethyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.79 g, 2.08 mmol, 82%) as a white solid, m.p. 211-213°C; MS [(+ESI), *m/z*]: 380 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (s, 1H, -OH-4'), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH-4), 7.44 - 7.34 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.22 - 7.17 (m, 2H, ArH-7,8), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH-9), 6.52 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.79 (s, 6H, -CH₃-3',5'), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₂H₂₁NO₃S · 0.65 H₂O: C, 67.55; H, 5.75; N, 3.58. Found: C, 67.43; H, 5.55; N, 3.44.

EXAMPLE 60

Step a)

4'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-amine

[0232] A stirred solution of 2-iodoaniline (5.0 g, 22.8 mmol), and 4-methylphenylboronic acid (3.1 g, 22.8 mmol) in tetrahydrofuran was treated under argon with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (1:1) (0.37 g, 0.46 mmol), and a 5.0 N sodium hydroxide solution (9.1 mL, 45.7 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 24 hours, cooled to room temperature, and washed with a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:12) to yield the title compound (3.26 g, 17.8 mmol, 78%) as an orange oil; MS [(+ESI), *m/z*]: 184 [M+H]⁺;

443-16

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 7.02 (t, 1H, ArH-5), 6.95 (d, *J* = 7.6, 1H, ArH-6), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH-3), 6.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH-4), 4.69 (s, 2H, -NH₂-2), 2.33 (s, 3H, -CH₃-4'); Anal. calcd for C₁₃H₁₃N: C, 85.21; H, 7.15; N, 7.64. Found: C, 85.0; H, 7.15; N, 7.55.

Step b)

***N*-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide**

[0233] A stirred solution of 4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-amine (3.09 g, 16.87 mmol) in dichloromethane was treated with acetic anhydride (1.75 mL, 18.6 mmol), pyridine (3.14 mL, 38.8 mmol), and 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.062 g, 0.506 mmol). After stirring under argon for 16 hours, a saturated, aqueous, ammonium chloride solution (5 mL) was added to the reaction mixture and stirring continued another 30 minutes. The reaction mixture was poured into a 0.1 N hydrochloric acid solution. The separated aqueous phase was further extracted with dichloromethane (3x). The combined organic phase was washed sequentially with a 0.1 N hydrochloric acid solution and a saturated aqueous, sodium bicarbonate solution. After drying over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield the title compound (3.17 g, 14.1 mmol, 83%) as a white, crystalline solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 226 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.16 (s, 1H, NH), 7.45 - 7.22 (m, 8H, ArH), 2.34 (s, 3H, CH₃-3',5'), 1.88 (s, 3H, -C(O)CH₃);

Anal. calcd for C₁₅H₁₅NO: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Found: C, 80.13; H, 6.76; N, 6.11.

Step c)

6,8-Dimethylphenanthridine

[0234] The title compound was prepared from *N*-(4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide (3.05 g, 13.5 mmol) and polyphosphoric acid (40 g) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, step b. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield 6,8-dimethylphenanthridine (2.04 g, 9.82 mmol, 73%) as a light-yellow solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 208 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH-1), 8.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH-4), 8.11 (s, 1H, ArH-7), 7.97 (d, *J* = 8.1, 1H, ArH-10), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H,

ArH-9), 7.71 - 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH-2), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH-3), 2.94 (s, 3H, $-CH_3-6$), 2.58 (s, 3H, $-CH_3-8$);

Anal. calcd for $C_{15}H_{13}N$: C, 86.92; H, 6.32; N, 6.76. Found: C, 86.65; H, 6.35; N, 6.62.

Step d)

5-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-6,8-dimethyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0235] A stirred solution of 6,8-dimethylphenanthridine (1.95 g, 9.41 mmol) in tetrahydrofuran (90 mL) was treated with sodium borohydride (1.42 g, 37.6 mmol) and trifluoroacetic acid (0.72 mL, 9.41 mmol). After stirring overnight under argon, another equivalent of sodium borohydride was added, and the mixture heated at reflux for five hours. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with a mixture of a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3x). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* to a crude dihydrophenanthridine. A solution of the crude dihydrophenanthridine in dichloromethane (25 mL) was treated with triethylamine (5.25 mL, 37.63 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (2.14 g, 10.3 mmol). After stirring for 18 hours under argon at room temperature, the reaction mixture was quenched with a 1 N sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic phase was washed with a 2 N hydrochloric acid solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, and evaporated *in vacuo* to an orange solid. The orange solid was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:8) to yield the title compound (1.61 g, 4.24 mmol, 45%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 380 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH-1), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH-4), 7.39 - 7.31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.00 (s, 1H, ArH-7), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH-9), 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 3.63 (s, 3H, $-OCH_3-4'$), 2.25 (s, 3H, $-CH_3-8$), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-CH_3-6$);

Anal. calcd for $C_{22}H_{21}NO_3S$: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.31; H, 5.42; N, 3.57.

Step e)

4-[(6,8-Dimethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

444-207

[0236] The title compound was prepared from 5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6,8-dimethyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.6 g, 1.58 mmol), cyclohexene (0.4 mL, 3.95 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (9.5 mL, 9.49 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to yield 4-[(6,8-dimethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (0.31 g, 0.85 mmol, 54%) as a white solid, m.p. 111-113°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 364 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.20 (s, 1H, OH-4'), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-1), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-4), 7.38 - 7.31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7.01 (s, 1H, ArH-7), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH-9), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.31 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.25 (s, 3H, -CH₃-8), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₉NO₃S · 0.40 H₂O: C, 67.68; H, 5.36; N, 3.76. Found: C, 67.45; H, 5.16; N, 3.64.

EXAMPLE 61

Step a)

4'-Chloro-1,1'-biphenyl-2-amine

[0237] The title compound was prepared from 2-iodoaniline (5.0 g, 22.83 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (3.57 g, 22.8 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.373 g, 0.46 mmol), and a 5.0 M sodium hydroxide solution (9.1 mL, 45.65 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 60, step a. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:12) to yield 4'-chloro-1,1'-biphenyl-2-amine (3.67 g, 18.0 mmol, 79%) as an orange oil;

MS [(+ESI), *m/z*]: 204 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7.04 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, ArH-5), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-6), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH-3), 6.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH-4), 4.80 (s, 2H, NH₂-2);

Anal. calcd for C₁₂H₁₀ClN · 0.05 H₂O: C, 70.46; H, 4.98; N, 6.85. Found: C, 70.3; H, 4.88; N, 6.86.

Step b)

***N*-(4'-Chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide**

[0238] The title compound was prepared from 4'-chloro-1,1'-biphenyl-2-amine (3.5 g, 17.19 mmol), acetic anhydride (1.79 mL, 18.9 mmol), pyridine (3.2 mL, 39.5 mmol), and 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.06 g, 0.52 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 60, step b. The crude product was purified by re-crystallization from a mixture of ethyl acetate-hexane to yield *N*-(4'-chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide (2.16 g, 8.78 mmol, 51%) as a white solid; MS [(−ESI), *m/z*]: 244 [M−H][−];

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.28 (s, 1H, −NH), 7.49 – 7.26 (m, 8H, ArH), 1.87 (s, 3H, −C(O)CH₃);

Anal. calcd for C₁₄H₁₂ClNO: C, 68.44; H, 4.92; N, 5.7. Found: C, 68.39; H, 4.92; N, 5.62.

Step c)

8-Chloro-6-methylphenanthridine

[0239] The title compound was prepared from *N*-(4'-chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide (2.1 g, 8.55 mmol) and polyphosphoric acid (25.3 g) according to the procedure and in the same manner as described in Example 32, Method A, Step b. The crude product was re-crystallized from a mixture of hexane-ethyl acetate to yield 8-chloro-6-methylphenanthridine (1.66 g, 7.28 mmol, 85%) as an off-white solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 228 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH-1), 8.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH-4), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH-7), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH-10), 7.95 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H, ArH-9), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH-2), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH-3), 2.96 (s, 3H, −CH₃-6);

Anal. calcd for C₁₄H₁₀ClN: C, 73.85; H, 4.43; N, 6.15. Found: C, 73.53; H, 4.37; N, 6.05.

Step d)

8-Chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0240] A stirred solution of 8-chloro-6-methylphenanthridine (1.6 g, 7.03 mmol) in tetrahydrofuran (67 mL) was treated with sodium borohydride (2.13 g, 56.2 mmol) and trifluoroacetic acid (1.08 mL, 3.51 mmol) and heated at reflux for 5.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with a mixture of a saturated, aqueous, sodium bicarbonate solution and a saturated, aqueous, sodium chloride solution. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3x). The combined

445 ~~108~~

organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* to a crude dihydrophenanthridine. A solution of the dihydrophenanthridine in dichloromethane (19 mL) was treated with triethylamine (3.9 mL, 28.1 mmol) and 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (1.60 g, 7.73 mmol). After stirring for 18 hours under argon at room temperature, the reaction mixture was quenched with a 1 N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic phase was washed with a 2 N hydrochloric acid solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, and evaporated *in vacuo* to an orange solid. The orange solid was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:8) to yield the title compound (1.65 g, 4.11 mmol, 59%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 400 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH-4), 7.48 - 7.36 (m, 4H, ArH-2,3,7,10), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, ArH-9), 6.99 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.60 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.66 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈ClNO₃S: C, 63.07; H, 4.54; N, 3.5. Found: C, 62.96; H, 4.67; N, 3.34.

Step e)

4-[(8-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0241] The title compound was prepared from 8-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.6 g, 1.50 mmol), cyclohexene (0.304 mL, 3.75 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (9.0 mL, 9.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to yield 4-[(8-chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.24 g, 0.63 mmol, 42%) as a white solid, m.p. 176-178°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.23 (s, 1H, -OH-4'), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, ArH-1), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, ArH-4), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH-10), 7.46 - 7.36 (m, 3H, ArH-2,3,7), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, ArH-9), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for $C_{20}H_{16}ClNO_3S \cdot 0.45 H_2O$: C, 60.97; H, 4.32; N, 3.56. Found: C, 60.95; H, 4.01; N, 3.43.

EXAMPLE 62

Step a)

2-Bromo-8-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0242] The title compound was prepared from 8-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.95 g, 2.38 mmol), bromine (0.12 mL, 9.50 mmol), and glacial acetic acid (24 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 4, step a. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:3 to 1:1 gradient) to yield 2-bromo-8-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.70 g, 1.46 mmol, 61%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 478 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH-1), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, ArH-4), 7.56 - 7.53 (m, 2H, ArH-3,10), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH-7), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, ArH-9), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.67 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}BrClNO_3S$: C, 52.68; H, 3.58; N, 2.93. Found: C, 52.98; H, 3.71; N, 2.9.

Step b)

4-[(2-Bromo-8-chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0243] The title compound was prepared from 2-bromo-8-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.6 g, 1.25 mmol), cyclohexene (0.32 mL, 3.13 mmol), and 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (7.52 mL, 7.52 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 1, step b. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to yield 4-[(2-bromo-8-chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol (0.33 g, 0.71 mmol, 56%) as a light-yellow solid, m.p. 213-215°C;

MS [(-ESI) m/z]: 462 [M-H]⁻;

446¹⁰⁹

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.29 (s, 1H, -OH-4'), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH-1), 7.63 - 7.52 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH-7), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, ArH-9), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃-6);

Anal. calcd for C₂₀H₁₅BrClNO₃S: C, 51.69; H, 3.25; N, 3.01. Found: C, 51.53; H, 3.26; N, 2.93.

[0244] Examples 63 to 98 were synthesized as an automated directed array in a combinatorial manner according to General Procedure A described below.

General Procedure A

Step a)

[0245] A 0.25 M solution of 2-bromo-6-ethyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridine (400 μL, 45.8 mg, 100 μmol) in 1,4-dioxane and a 0.25 M solution of the aryl (or alkyl) boronic acid (800 μL, 200 μmol) in 1,4-dioxane were mixed together in a two dram vial and treated with a freshly prepared 0.05 M solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (300 μL, 5.78 mg, 15 μmol) and a 2 M aqueous solution of sodium carbonate (150 μL, 41.5 mg, 300 μmol). The mixture was purged with argon for 30 minutes and heated to 100°C for up to six hours. The reaction progress was monitored by high-performance liquid chromatography. At completion, the reaction was cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (3 mL) and a 0.5 M aqueous sodium hydroxide solution (2 mL). After shaking for 30 minutes and centrifugation, the organic phase was separated and concentrated to a residue in a clean vial, and the product confirmed by MS (APCI+).

Step b)

[0246] A shaken solution of the Suzuki coupled product of General Procedure A, Step a, and cyclohexene (100 μL, 1.0 mmol) in dichloromethane (600 μL) was treated under argon in a glove box at -30°C with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (800 μL, 800 μmol). After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for five hours. The reaction was cooled to -30°C, and quenched with methanol (200 μL) at a rate of 1 mL/min. The mixture was diluted with dichloromethane (2 mL) and water (2 mL), shaken; and the organic phase was separated and concentrated by centrifugation to a residue. The residue was diluted with dimethyl sulfoxide (800 μL) and purified by high-throughput

purification techniques to yield the purified compound, which was confirmed by LCMS (ES-, FA, CV=20 or 5).

EXAMPLE 63

2-[6-Ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl]phenol

[0247] HRMS [(+ESI), m/z]: 458.14151 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{27}H_{23}NO_4S$: 458.14206.

EXAMPLE 64

4-[[6-Ethyl-2-[4-(methylthio)phenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0248] HRMS [(+ESI), m/z]: 488.13407 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{28}H_{25}NO_3S_2$: 488.13487.

EXAMPLE 65

4-[[6-Ethyl-2-[(E)-2-phenylethenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0249] HRMS [(+ESI), m/z]: 468.16250 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{29}H_{25}NO_3S$: 468.16279.

EXAMPLE 66

4-[[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0250] HRMS [(+ESI), m/z]: 518.17747 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{33}H_{27}NO_3S$: 518.17844.

EXAMPLE 67

4-[[2-(3-Chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0251] HRMS [(+ESI), m/z]: 476.10774 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{27}H_{22}ClNO_3S$: 476.10817.

EXAMPLE 68

4-[[6-Ethyl-2-quinolin-8-yl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol

[0252] HRMS [(+ESI), m/z]: 493.15815 $[M+H]^+$. Calcd. for $C_{30}H_{24}N_2O_3S$: 493.15804.

EXAMPLE 69

447-40

4-[(6-Ethyl-2-phenylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0253] HRMS [(+ESI), m/z]: 442.14691 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₃NO₃S: 442.14714.

EXAMPLE 70**4-[(6-Ethyl-2-(2-methylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0254] HRMS [(+ESI), m/z]: 456.16263 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₃S: 456.16279.

EXAMPLE 71**4-[(6-Ethyl-2-thianthren-1-yl)phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0255] HRMS [(+ESI), m/z]: 580.10708 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₃H₂₅NO₃S₃: 580.10694.

EXAMPLE 72**4-[(2-(1-Benzofuran-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0256] HRMS [(+ESI), m/z]: 482.14186 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₉H₂₃NO₄S: 482.14206.

EXAMPLE 73**4-[(6-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0257] HRMS [(+ESI), m/z]: 458.14136 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₃NO₄S: 458.14206.

EXAMPLE 74**4-[(2-(2-Chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0258] HRMS [(+ESI), m/z]: 476.10818 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₂ClNO₃S: 476.10817.

EXAMPLE 75**4-[(6-Ethyl-2-(4-ethylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol**

[0259] HRMS [(+ESI), m/z]: 470.17797 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₇NO₃S: 470.17844.

EXAMPLE 76

1-(5-(6-Ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl)thien-2-yl)ethanone

[0260] HRMS [(+ESI), m/z]: 490.11440 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₃NO₄S₂: 490.11413.

EXAMPLE 77

5-(6-Ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl)pyrimidine-2,4-diol

[0261] HRMS [(+ESI), m/z]: 476.12804 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₅H₂₁N₃O₅S: 476.12747.

EXAMPLE 78

4-[(6-Ethyl-2-(2-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0262] HRMS [(+ESI), m/z]: 472.15783 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₄S: 472.15771.

EXAMPLE 79

4-[(6-Ethyl-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0263] HRMS [(+ESI), m/z]: 462.11896 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₃NO₃S₂: 462.11921.

EXAMPLE 80

4-[(6-Ethyl-2-[4-(methylthio)phenyl]phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0264] HRMS [(+ESI), m/z]: 502.15006 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₉H₂₇NO₃S₂: 502.15052.

EXAMPLE 81

4-[(6-Ethyl-2-[(E)-2-phenylethenyl]phenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol

[0265] HRMS [(+ESI), m/z]: 482.17829 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₀H₂₇NO₃S: 482.17844.

448 #

EXAMPLE 82

4-{6-Ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}benzene-1,2-diol

[0266] HRMS [(+ESI), m/z]: 488.15249 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₅S: 488.15262.

EXAMPLE 83

4-[[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0267] HRMS [(+ESI), m/z]: 532.19391 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₄H₂₉NO₃S: 532.19409.

EXAMPLE 84

4-[[6-Ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0268] HRMS [(+ESI), m/z]: 472.15779 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₄S: 472.15771.

EXAMPLE 85

4-[[2-(3-Chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0269] HRMS [(+ESI), m/z]: 490.12370 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₄ClNO₃S: 490.12382.

EXAMPLE 86

4-[[6-Ethyl-2-[(E)-hept-1-enyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0270] HRMS [(+ESI), m/z]: 476.22587 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₉H₃₃NO₃S: 476.22539.

EXAMPLE 87

4-[[6-Ethyl-2-pyridin-4-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0271] HRMS [(+ESI), m/z]: 457.15770 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₇H₂₄N₂O₃S: 457.15804.

EXAMPLE 88

4-[[6-Ethyl-2-quinolin-8-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0272] HRMS [(+ESI), m/z]: 507.17306 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₁H₂₈N₂O₃S: 507.17369.

EXAMPLE 89

4-[[6-Ethyl-2-(2-methylphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0273] HRMS [(+ESI), m/z]: 470.17835 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₉H₂₇NO₃S: 470.17844.

EXAMPLE 90

4-[[2-(1-Benzothien-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0274] HRMS [(+ESI), m/z]: 512.13482 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₀H₂₅NO₃S₂: 512.13487.

EXAMPLE 91

4-[[2-(1-Benzothien-3-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0275] HRMS [(+ESI), m/z]: 512.13470 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₀H₂₅NO₃S₂: 512.13487.

EXAMPLE 92

4-[(2-Dibenzo[*b,d*]furan-4-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0276] HRMS [(+ESI), m/z]: 546.17342 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₄H₂₇NO₄S: 546.17336.

EXAMPLE 93

4-[[2-(1-Benzofuran-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0277] HRMS [(+ESI), m/z]: 496.15765 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₀H₂₅NO₄S: 496.15771.

EXAMPLE 94

4-[[6-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol

[0278] HRMS [(+ESI), m/z]: 472.15758 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₄S: 472.15771.

449

EXAMPLE 95**4-[[2-(2-Chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol**

[0279] HRMS [(+ESI), m/z]: 490.12405 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₄ClNO₃S: 490.12382.

EXAMPLE 96**4-[[6-Ethyl-2-(4-ethylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol**

[0280] HRMS [(+ESI), m/z]: 484.19412 [M+H]⁺. Calcd. for C₃₀H₂₈NO₃S: 484.19409.

EXAMPLE 97**1-(5-{6-Ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}thien-2-yl)ethanone**

[0281] HRMS [(+ESI), m/z]: 504.12969 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₈H₂₅NO₄S₂: 504.12978.

EXAMPLE 98**5-{6-Ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}pyrimidine-2,4-diol**

[0282] HRMS [(+ESI), m/z]: 490.14349 [M+H]⁺. Calcd. for C₂₆H₂₃N₃O₅S: 490.14312.

EXAMPLE 99

Step a)

1-(2',4,4'-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0283] A stirred solution of 2-bromo-5-fluoroacetophenone (11.72 g, 54 mmol) and 2,4-difluorophenylboronic acid (8.53 g, 54 mmol) in tetrahydrofuran (600 mL) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (2.20 g, 2.69 mmol, 5 mole%) and a 5 N sodium hydroxide solution (21.6 mL, 108 mmol). The reaction was heated at 60 °C for twelve hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether, filtered through a short column of silica gel, and the solvent evaporated *in vacuo* to a crude brown oil (11.72 g). The crude oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of pre-packed silica

gel (90 g), eluting with a gradient of between 3% and 10% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, the title compound as a purified, colorless oil (7.11 g, 28.4 mmol, 52%);

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 251.06705 [M+H]⁺. Calcd for C₁₄H₉F₃O: 251.06783;

IR (Film), $\nu_{\max}$: 2918, 1695, 1604, 1481, 1424, 1267, 1186, 1139, 1100, 962, 850, 814 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.44 (s, 3H), 7.16 (tdd, *J* = 8.5, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 10.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.45 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H);

Anal. calcd for C₁₄H₉F₃O: C, 67.20; H, 3.63; N, 0.00. Found: C, 67.37; H, 3.46; N, 0.00.

Step b)

1-(2',4,4'-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0284] A stirred solution of 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (6.80 g, 27.2 mmol) in anhydrous methanol (560 mL) was treated with dried ammonium acetate (108 g, 1.4 mol) and sodium cyanoborohydride (3.64 g, 56 mmol). The reaction was heated under nitrogen at 60°C for fifteen hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was treated with a saturated, aqueous ammonia solution and extracted twice with diethyl ether. The combined organic phase was washed sequentially with water and eight times (or until the amine was no longer present in the organic layer) with a 2 N aqueous hydrochloric acid solution. The combined acidic aqueous layer was filtered to afford a dialkylated dimer, *N,N*-bis[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl) ethyl]amine hydrochloride (1:1) (0.86 g 1.77 mmol, 13%), as a colorless solid, m.p. 285°C. The aqueous filtrate was extracted with diethyl ether (1x) and neutralized to pH 10 with a 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3x). The combined organic phase was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent removed *in vacuo* below room temperature to afford the title compound, as a homogeneous, clear, colorless oil (4.30 g, 17.1 mmol, 61%);

HRMS [(+ESI), *m/z*]: 252.09935 [M+H]⁺. Calcd. for C₁₄H₁₂F₃N: 252.09946;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.07 (broad s, 3H), 2.01 (broad s, 2H), 3.77 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.07 – 7.18 (m, 3H), 7.32 – 7.46 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H).

Step c)

4-Methoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide

450¹³

[0285] A stirred solution of 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (0.71 g, 2.84 mmol) in dichloromethane (5 mL) was treated with 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.62 g, 3.0 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (0.77 g, 6.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature for twelve hours, and the solvent evaporated *in vacuo* to a crude oil. The crude oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% and 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 40 mL/min, to afford, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.80 g, 1.90 mmol, 67%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 178-180°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 420 [M-H]⁻;

IR (Solid), ν_{max} : 3241, 1594, 1481, 1425, 1325, 1264, 1145, 1024, 835, 670 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 - 7.38 (m, 6H), 7.42 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 2.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, major rotomer), 8.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, minor rotomer), exists as approximately 2:1 ratio of rotomers;

Anal. calcd for C₂₁H₁₈F₃NO₃S: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32. Found: C, 59.93; H, 4.33 N, 3.34.

Step d)

3,8-Difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0286] A stirred suspension of 4-methoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide (0.74 g, 1.74 mmol) and potassium carbonate (0.48 g, 3.50 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was heated for twelve hours at 100°C. The reaction mixture was cooled and poured into distilled water. After stirring overnight at room temperature, a precipitate was filtered and dried under high vacuum. The precipitate was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a mixture of 15% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a colorless solid. Crystallization from diethyl ether-hexane yielded the title compound (0.67 g, 1.65 mmol, 95%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 141-143°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 402 [M+H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1593, 1479, 1340, 1240, 1150, 1071, 960, 811, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.46 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 9.1, 3.1, 2.1$ Hz, 2H), 6.97 (td, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 9.1, 3.1, 2.1$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H);
Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.83; H, 4.27; N, 3.49. Found: C, 63.07; H, 4.22; N, 3.39.

Step e)

4-[[[(6*R*)-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0287] A stirred suspension of 3,8-difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.73 g, 1.74 mmol) and cyclohexene (4.10 g, 50.0 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15 mL, 15.0 mmol). After stirring for approximately four hours at room temperature, the reaction was cooled to -20°C and quenched with methanol (5 mL). The solvent was evaporated *in vacuo* to a dark oil. The dark oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% and 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent *in vacuo* and trituration with hexane, 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol as a colorless racemic solid (0.44 g, 1.13 mmol, 65%).

[0288] The enantiomers of 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AD-H[®] column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 13.2 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with 2-propanol-hexane, 4-[[[(6*R*)-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.15 g, 0.40 mmol, 23%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. $194\text{--}195^\circ\text{C}$;

$T_R = 13.2$ minutes;

$[\alpha]_D^{25} = -225^\circ$ ($c = 11.7$ mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), m/z]: 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3397, 3320, 1586, 1482, 1440, 1241, 1147, 952, 812, 70 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 2.1 Hz, 2H), 6.95 (ddd, *J* = 6.7, 2.8, 2.1 Hz, 2H), 6.98 (td, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H); Anal. calcd for C₂₀H₁₅F₂NO₃S: C, 62.01; H, 3.90; N, 3.62. Found: C, 61.67; H, 3.72; N, 3.59.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 100

4-[[[(6*S*)-3,8-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0289] The enantiomers of 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AD-H[®] column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 10% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 17.6 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with 2-propanol-hexane, 4-[[[(6*S*)-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.15 g, 0.39 mmol, 22%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. 194-196°C;

T_R = 17.6 minutes;

[α]_D²⁵ = +233° (c = 11.0 mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), *m/z*]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 386 [M-H]⁻;

IR (Solid), *ν*_{max}: 3396, 3329, 1586, 1481, 1439, 1327, 1241, 1147, 951, 812, 701 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 2.1 Hz, 2H), 6.98 (td, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H); Anal. calcd for C₂₀H₁₅F₂NO₃S: C, 62.01; H, 3.90; N, 3.62. Found: C, 60.94; H, 3.52; N, 3.50.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 101

Step a)

3-Methoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide.

[0290] The title compound was prepared from 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (0.71 g, 2.84 mmol), 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.62 g, 3.0 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (0.77 g, 6.0 mmol) in dichloromethane (5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 99, step c. The crude product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% and 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from ethyl acetate-hexane yielded the title compound (0.96 g, 2.28 mmol, 80%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 129-130°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 420 [M-H]⁻;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 3260, 1594, 1479, 1426, 1325, 1248, 1153, 1079, 917, 866, 681 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.71, (s, 3H, minor rotamer), 3.74 (s, 3H, major rotamer), 4.04 – 4.11 (m, 1H), 6.98 – 7.38 (m, 10H), 8.25 (broad s, 1H, minor rotamer), 8.28 (broad s, 1H, major rotamer), exists as approximately 2:1 mixture of rotamers;

Anal. calcd for C₂₁H₁₈F₃NO₃S: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32. Found: C, 59.67; H, 4.11; N, 3.17.

Step b)

3,8-Difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0291] A stirred suspension of 3-methoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide (0.88 g, 2.1 mmol) and potassium carbonate (0.58 g, 4.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was heated for twelve hours at 100°C. The reaction mixture was cooled and poured into distilled water. After stirring overnight at room temperature, a precipitate was filtered and dried under high vacuum. The title compound (0.81 g, 2.0 mmol, 96%) was obtained as a colorless, fine, crystalline powder, m.p. 147-149°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 402 [M+H]⁺;

IR (Solid), $\nu_{\max}$: 1597, 1477, 1342, 1241, 1160, 1046, 955, 815, 705 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.6 (s, 3H), 5.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 9.2,

2.7 Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H);

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}F_2NO_3S$: C, 62.83; H, 4.27; N, 3.49. Found: C, 62.65; H, 3.92; N, 3.44.

Step c)

3-[[*(6R)*-3,8-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0292] A stirred suspension of 3,8-difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.90 g, 2.24 mmol) and cyclohexene (4.10 g, 50.0 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15 mL, 15.0 mmol). After stirring for approximately four hours at room temperature, the reaction was cooled to -20°C and quenched with methanol (5 mL). The solvent was evaporated *in vacuo* to a dark oil. The dark oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% and 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent *in vacuo* and trituration with hexane, 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol, as a colorless racemic solid (0.55 g, 1.42 mmol, 63%).

[0293] The enantiomers of 3-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS-H® column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 15% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 18.1 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with diethyl ether-hexane, 3-[[*(6R)*-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.08 g, 0.20 mmol, 8.9%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. $181-183^{\circ}\text{C}$;

$T_R = 18.1$ minutes;

$[\alpha]_D^{25} = -218^{\circ}$ ($c = 10.5$ mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), m/z]: 388 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[M-H]^-$;

IR (Solid), ν_{max} : 3404, 1605, 1478, 1446, 1305, 1239, 1158, 1067, 959, 822, 709 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (ddd, $J = 7.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 8.1, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz,

1H), 7.28 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 9.8 (s, 1H);

Anal. calcd for $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62.01; H, 3.90; N, 3.62. Found: C, 61.60; H, 3.76; N, 3.31.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 102

3-[[*(6S)*-3,8-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol*

[0294] The enantiomers of 3-[[*(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)*]sulfonyl]phenol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS-H[®] column (2 x 25 cm) eluting with a mixture of 15% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 19.6 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with diethyl ether-hexane, 3-[[*(6S)*-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol* (0.08 g, 0.20 mmol, 8.9%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. 181-182°C;

$T_R = 19.6$ minutes;

$[\alpha]_D^{25} = +241^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL in $CHCl_3$);

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H];

IR (Solid), ν_{max} : 3406, 1606, 1479, 1446, 1259, 1160, 1068, 823, 711 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (ddd, $J = 7.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 8.1, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 9.8 (s, 1H);

Anal. calcd for $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62.01; H, 3.90; N, 3.62. Found: C, 61.83; H, 3.87; N, 3.51.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 103

Step a)

2,4-Dimethoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide

[0295] A stirred solution of 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (0.71 g, 2.84 mmol) in dichloromethane (5 mL) was treated with 2,4-

453⁴⁴⁶

dimethoxybenzenesulfonyl chloride (0.71 g, 3.0 mmol), and *N,N*-diisopropylethylamine (0.77 g, 6.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature for twelve hours, and the solvent was evaporated *in vacuo* to a crude oil. The crude oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% and 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 40 mL/min to afford, after evaporation of the solvent, a colorless oil. Crystallization of the colorless oil from ethyl acetate-hexane yielded the title compound (0.93 g, 2.07 mmol, 73%) as a homogeneous, colorless, crystalline solid, m.p. 192-194°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 452 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 450 [M-H]⁻;

IR (Solid), ν_{max} : 3281, 1592, 1470, 1421, 1319, 1136, 1022, 817, 681 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.79 (s, 6H), 4.05 (m, 1H), 6.36 – 6.56 (m, 2H), 6.98 – 7.14 (m, 3H), 7.22 (broad t, 1H), 7.26 – 7.42 (m, 3H), 7.81 (broad d, *J* = 8.0 Hz, 1H), exists as approximately 1:1 mixture of rotamers;

Anal. calcd for C₂₂H₂₀F₃NO₄S: C, 58.53; H, 4.47; N, 3.10. Found: C, 58.52; H, 4.45 N, 3.13.

Step b)

5-[(2,4-Dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3,8-difluoro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0296] A stirred suspension of 2,4-dimethoxy-*N*-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]benzenesulfonamide (0.86 g, 1.91 mmol) and potassium carbonate (0.53 g, 3.82 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was heated for twelve hours at 100 °C. The reaction mixture was cooled and poured into distilled water. After stirring overnight at room temperature, a precipitate was filtered and dried under high vacuum. The title compound (0.75 g, 1.74 mmol, 91%) was obtained as a colorless, fine, crystalline powder, m.p. 112-115°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 432 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1596, 1480, 1345, 1163, 1067, 965, 811, 699 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H);

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}F_2NO_4S$: C, 61.24; H, 4.44; N, 3.25. Found: C, 61.20; H, 4.42; N, 3.24.

Step c)

4-[(6*S*)-3,8-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol*

[0297] A stirred suspension of 5-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3,8-difluoro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.69 g, 1.60 mmol) and cyclohexene (4.10 g, 50.0 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide in dichloromethane (15 mL, 15.0 mmol). After stirring for approximately four hours at room temperature, the reaction was cooled to -20°C and quenched with methanol (5 mL). The solvent was evaporated *in vacuo* to a dark oil. The dark oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of pre-packed silica gel (90 g), eluting with a gradient of between 5% to 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane at a flow rate of 50 mL/min to afford, after evaporation of the solvent *in vacuo* and trituration with hexane, 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,3-diol, as a colorless racemic solid (0.55 g, 1.42 mmol, 63%).

[0298] The enantiomers of 4-[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,3-diol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS-H® (2 x 25 cm) column eluting with a mixture of hexane-2-propanol-ethanol in a ratio of 72/18/10% at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak one with a retention time at 11.2 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with hexane, 4-[(6*S*)-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol* (0.07 g, 0.17 mmol, 10.8%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. $163-165^{\circ}\text{C}$;

$T_R = 11.2$ minutes;

$[\alpha]_D^{25} = +197^{\circ}$ ($c = 10.4$ mg/mL in CHCl_3);

HRMS [(+ESI), m/z]: 404.07690 $[M+H]^+$. Calcd for $C_{20}H_{15}F_2NO_4S$: 404.07627;

IR (Solid), ν_{max} : 3394, 1596, 1475, 1404, 1337, 1255, 1145, 1061, 957, 811, 715 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.06 – 7.15 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 104

4-[[[(6*R*)-3,8-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol*

[0299] The enantiomers of 4-[[[(3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,3-diol were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS-H[®] (2 x 25 cm) column eluting with a mixture of hexane-2-propanol-ethanol in a ratio of 72/18/10% at a flow rate of 20 mL/min. After evaporation of the solvent *in vacuo*, peak two with a retention time at 15.7 minutes and monitored by ultraviolet detection yielded, after trituration with diethyl ether-hexane, 4-[[[(6*R*)-3,8-difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol* (0.07 g, 0.17 mmol, 10.8%) as a homogeneous, colorless, amorphous solid, m.p. 153-156°C; T_R = 15.7 minutes;

$[\alpha]_D^{25} = -199^\circ$ ($c = 10.1$ mg/mL in CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 402 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

IR (Solid), ν_{max} : 3393, 1596, 1475, 1337, 1239, 1145, 1061, 957, 840 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.05 – 7.15 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.20 (s, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 59.55; H, 3.75; N, 3.47. Found: C, 58.82; H, 3.54; N, 2.34.

*The stereochemical configuration is not absolute and was assigned arbitrarily.

EXAMPLE 105**Step a)****1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone**

[0300] 2,4-Difluorophenylboronic acid (9.47 g, 60 mmol), tetrabutylammonium bromide (16.1 g, 50 mmol), and potassium carbonate (20.7 g, 150 mmol) were added to a flask followed by water (50 mL). The contents were mixed until most of the dissolvable solids were in solution. To the remaining slurry was added 2'-bromoacetophenone (9.95 g, 50 mmol) and palladium acetate (1.12 g, 5 mmol). The stirred contents were heated to 70°C under a nitrogen atmosphere for 12 hours. Thin layer chromatography analysis indicated the formation of a single product. The reaction was allowed to cool to room temperature. Ethyl acetate (500 mL) was added and the organic phase was extracted with water (3 x 100 mL). The combined aqueous phase

was extracted once with additional ethyl acetate and the organic phases were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide a crude oil. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 20% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the title compound (5.7 g, 49%) as a yellow oil;

MS [(+ESI), m/z]: 233 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.42 (s, 3H), 7.16 (m, J = 8.5, 8.5, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.56 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (m, J = 7.6, 0.7, 0.7, 0.4 Hz, 1H);

Step b)

1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0301] To a stirred solution of 1-(2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (3.67 g, 15.8 mmol) in anhydrous methanol (200 mL) was added solid ammonium acetate (12.2 g, 158 mmol). The reaction mixture was heated at 60 °C for one hour, followed by the addition of a methanolic solution of sodium cyanoborohydride (5 mL, 1.99 g, 31.6 mmol). After 16 hours, the methanol was removed *in vacuo* and aqueous ammonium hydroxide was added. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 200 mL) until the amine was no longer present in the aqueous phase. The combined organic phase was washed with 2 N aqueous hydrochloric acid (3 x 100 mL) and the aqueous phases combined. The solid formed during the acid wash was determined to be the dialkylated amine and was segregated from the aqueous phase. Aqueous sodium hydroxide was added to the acidic aqueous phase until the solution was neutralized to pH 8 to 9. The basic aqueous phase was extracted with diethyl ether until the primary amine was no longer detected in the aqueous phase. The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford a clear oil that was used without further purification;

MS [(+ESI), m/z]: 217 [M+H-17]⁺, benzylic cation as a result of the loss of NH₃;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.10 (d, J = 25.6 Hz, 3H) 3.80 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 9.7, 2.6 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H);

Step c)

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide

[0302] 4-Methoxybenzenesulfonyl chloride (341 mg, 1.7 mmol) was added to a solution of 1-(2',4'-difluoro-biphenyl-2-yl)ethylamine (350 mg, 1.5 mmol) and

455 ~~44~~

triethylamine (418 μ L, 3 mmol) in acetonitrile. The reaction progress was monitored by LCMS and after 2 hours the reaction appeared to be complete. Water was added and the resulting solid was collected by filtration. The solid was dissolved in dichloromethane and purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the title compound (473 mg, 78%) as a white solid, m.p. 154-155°C;

MS [(EI), m/z]: 403.11 (M^+);

MS [(+ESI), m/z]: 404 [$M+H$] $^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [$M-H$] $^-$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 8.06 (d, J = 6.7 Hz, 1H);

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}F_2NO_3S$: C, 62.52; H, 4.75; N, 3.47. Found: C, 62.37; H, 4.80; N, 3.25.

Step d)

3-Fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0303] *N*-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-

methoxybenzenesulfonamide (347 mg, 0.86 mmol) was dissolved in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL) and potassium carbonate (238 mg, 1.72 mmol) was added as a solid in one portion. The mixture was heated at 100°C with stirring until a single product had formed as gauged by LCMS (5 - 6 hours). Water (10 mL) was added and a white solid precipitated from the cloudy solution. The mixture was allowed to stand until the solution was clear, and the precipitated solid was filtered and washed with additional water to afford the desired compound (324 mg, 98%) as a white solid, m.p. 137.5-139°C;

MS [(EI), m/z]: 383.1 (M^+);

MS [(+ESI), m/z]: 384 [$M+H$] $^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (m, J = 19.6, 7.3, 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H);

Anal. Calcd for $C_{21}H_{18}FNO_3S$: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.67; H, 4.68; N, 3.52.

Step e)

4-[(3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0304] To a stirred slurry of 3-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (262 mg, 0.68 mmol) in cyclohexene (1.38 mL, 14 mmol) under an inert atmosphere of nitrogen was added a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane (4.1 mL). The progress of the reaction was monitored by thin-layered chromatography and after 2.5 hours the reaction was deemed complete. The reaction contents were cooled to 0°C and methanol was added slowly. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the title compound (77 mg, 30%) as a solid, m.p. 162-165°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.38 (ddd, *J* = 9.4, 2.9, 2.5 Hz, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), Small impurities.

EXAMPLE 106

Step a)

***N*-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide**

[0305] The title compound was prepared from 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (341 mg, 1.7 mmol), 1-(2',4'-difluoro-biphenyl-2-yl)ethylamine (350 mg, 1.5 mmol), and triethylamine (418 μL, 3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The solid was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), and the product (473 mg, 78%) isolated as a white solid, m.p. 127.5-129°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 404 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 402 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.15 (br d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.71 (m, *J* = 13.5 Hz, 3H), 4.05 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.15 (br m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (br m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H);

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}F_2NO_3S$: C, 62.52; H, 4.75; N, 3.47. Found: C, 62.34; H, 4.75; N, 3.23.

Step b)

3-Fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0306] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide (454 mg, 1.12 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (311 mg, 2.25 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d, and the product (426 mg, 99%) isolated as a white solid, m.p. 115-117°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.49 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.27 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (ddd, J = 7.2, 5.0, 2.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H);

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}FNO_3S$: C, 65.78; H, 4.73; N, 3.65. Found: C, 65.54; H, 4.83; N, 3.52.

Step c)

3-[(3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0307] The title compound was prepared from 3-fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (350 mg, 0.91 mmol), cyclohexene (1.85 mL, 18 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (5.5 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (77 mg, 30%) as a solid, m.p. 164-167°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.43 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H);

Anal. Calcd for $C_{20}H_{16}FNO_3S$: C, 65.03; H, 4.37; N, 3.79. Found: C, 64.85; H, 4.35; N, 3.51.

EXAMPLE 107

3-[[[(6*R*)-3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol

[0308] The enantiomers of 3-[(3-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (200 mg, 0.54 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) column eluting with a mixture of hexane-2-propanol-ethanol (85:10:5) at a flow rate of 20 mL/min. The fractions were combined and evaporated *in vacuo*, and one peak (99.8%) with a retention time of 9.18 minutes was isolated as a white solid (55 mg, 55% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = -233^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, $CHCl_3$);

MS [(+ESI), m/z]: 370 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[M-H]^-$;

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.57 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H);

Anal. Calcd for $C_{20}H_{16}FNO_3S$: C, 65.03; H, 4.37; N, 3.79. Found: C, 65.35; H, 4.77; N, 3.47.

EXAMPLE 108

3-[[[(6*S*)-3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol

[0309] The enantiomers of 3-[(3-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (200 mg, 0.54 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) column eluting with a mixture of hexane-2-propanol-ethanol (85:10:5) at a flow rate of 20 mL/min. The fractions were combined and evaporated *in vacuo*, and one peak (99.9%) with a retention time of 11.154 minutes was isolated as a white solid (60 mg, 60% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = +218^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, $CHCl_3$);

MS [(+ESI), m/z]: 370 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[M-H]^-$;

457 120

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.57 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +249^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.57 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H).

EXAMPLE 109

Step a)

***N*-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-2,4-dimethoxybenzenesulfonamide**

[0310] The title compound was prepared from 2,4-dimethoxybenzenesulfonyl chloride (473 mg, 2.0 mmol), 1-(2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (466 mg, 2.0 mmol), and triethylamine (334 μL , 2.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40Mi column of preppacked column of silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (600 mg, 69%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 432 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 6.49 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 60.96; H, 4.88; N, 3.23. Found: C, 60.74; H, 4.82; N, 3.05.

Step b)

3-Fluoro-5-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0311] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-2,4-dimethoxybenzenesulfonamide (550 mg, 1.27 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL), and potassium carbonate (351 mg, 2.5 mmol) according to

the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d, and the product (525 mg, 99%) isolated as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 414 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H).

Step c)

4-[3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol

[0312] The title compound was prepared from 3-fluoro-5-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (490 mg, 1.2 mmol), cyclohexene (1.08 mL, 10.7 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (8.3 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the product (252 mg, 55%) as a solid;

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻.

EXAMPLE 110

4-[(6*R*)-3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol

[0313] The enantiomers of 4-[3-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol (252 mg, 0.65 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) column eluting with 30% ethanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. The fractions were combined and evaporated *in vacuo*, and one peak (99.8%) with a retention time of 6.00 minutes with a negative optical rotation was isolated as a white solid (78 mg, 61% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 126 mg), m.p. 150-152°C;

$[\alpha]_D^{25}$ = -221° (c = 10.7 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

458 721

HRMS [(+ESI-FT), m/z]: 386.08530 [M+H]⁺. Calcd for C₂₀H₁₆FNO₄S: 386.08569;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

EXAMPLE 111

4-[(6*S*)-3-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylbenzene-1,3-diol

[0314] The enantiomers of 4-[3-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylbenzene-1,3-diol (252 mg, 0.65 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) column eluting with 30% ethanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. The fractions were combined and evaporated *in vacuo*, and one peak (99.5%) with a retention time of 6.80 minutes with a positive optical rotation was isolated as a white solid (76 mg, 60% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 126 mg), m.p. 151-153°C;

$[\alpha]_D^{25}$ = +247° (c = 11.1 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI-FT), m/z]: 386.08511 [M+H]⁺. Calcd for C₂₀H₁₆FNO₄S: 386.08569;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.23 (s, 1H);

EXAMPLE 112

Step a)

1-(2',5'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0315] The title compound was prepared from 2,5-difluorophenylboronic acid (1.74 g, 11 mmol), tetrabutylammonium bromide (3.22 g, 10 mmol), potassium carbonate (4.15 g, 30 mmol), 2'-bromoacetophenone (1.99 g, 10 mmol), and palladium acetate (224 mg, 1.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 99, step a. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of prepacked silica gel (90 g), eluting with

a gradient of 10% - 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (2.31 g, 99%) as a yellow oil;

MS [(EI), m/z]: 232.07 (M^+);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.46 (s, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H).

Step b)

1-(2',5'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0316] The title compound was prepared from 1-(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (2.0 g, 8.6 mmol), anhydrous methanol (100 mL), ammonium acetate (13.3 g, 172 mmol), and sodium cyanoborohydride (1.08 g, 17.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step b;

MS [(+ESI), m/z]: 234 [$M+H$] $^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.10 (d, $J = 19.1$ Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 3.83 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H).

Step c)

N-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide

[0317] 4-Methoxybenzenesulfonyl chloride (326 mg, 1.6 mmol) was added to a solution of 1-(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (350 mg, 1.5 mmol) and triethylamine (418 μL , 3 mmol) in acetonitrile. The reaction was stirred at ambient temperature for 16 hours, whereupon dichloromethane was added and the reaction washed with water. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the product (540 mg, 89%) as a white solid, m.p. 143-144°C;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [$M-H$] $^-$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), exists as a mixture of rotomers;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.52; H, 4.75; N, 3.47. Found: C, 62.44; H, 4.61; N, 3.45.

Step d)

459 #2

2-Fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0318] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (450 mg, 1.1 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (304 mg, 2.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d. The product was purified by preparative column chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (280 mg, 65%) as a white solid, m.p. 167-168°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.39 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H).

Step e)

4-[(2-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0319] The title compound was prepared from 2-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (220 mg, 0.57 mmol), cyclohexene (1.2 mL, 11.5 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (3.4 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the product (164 mg, 77%) as a solid, m.p. 216-218°C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.31 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 9.4, 2.9, 2.5 Hz, 2H), 7.11 (td, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H);

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆FNO₃S: C, 65.03; H, 4.37; N, 3.79. Found: C, 65.01; H, 4.19; N, 3.53.

EXAMPLE 113

Step a)

***N*-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide**

[0320] The title compound was prepared from 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (326 mg, 1.6 mmol), 1-(2',5'-difluoro-biphenyl-2-yl)ethylamine (350 mg, 1.5 mmol), and triethylamine (418 μ L, 3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 112, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (570 mg, 94%) as a clear glass;

MS [(+ESI), *m/z*]: 404 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 402 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.15 (br d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.67 (br s, 3H), 4.04 (m, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H).

Step b)

2-Fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0321] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide (440 mg, 1.1 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (301 mg, 2.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (100 mg, 24%) as a white solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 384 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 382 [M-H]⁻.

Step c)

3-[(2-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0322] The title compound was prepared from 2-fluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (100 mg, 0.26 mmol), cyclohexene (528 μ L, 5.2 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (1.6 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 30% methyl

tert-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (86 mg, 89%) as a solid, m.p. 195-196°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 7.8, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 14.4, 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.25 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H).

EXAMPLE 114

Step a)

1-(2',4',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0323] The title compound was prepared from 2,4-difluorophenylboronic acid (2.0 g, 12.7 mmol), tetrabutylammonium bromide (3.71 g, 11.5 mmol), potassium carbonate (4.78 g, 34.6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetophenone (2.5 g, 11.5 mmol), and palladium acetate (259 mg, 1.15 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step a. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 10% - 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (850 mg, 30%) as a clear yellow oil;

MS [(EI), m/z]: 250.1 (M⁺.);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.42 (s, 3H), 7.17 (m, J = 8.5, 8.5, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H).

Step b)

1-(2',4',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0324] The title compound was prepared from 1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (720 mg, 2.9 mmol), anhydrous methanol (10 mL), ammonium acetate (4.44 g, 58 mmol), and sodium cyanoborohydride (362 g, 5.8 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step b. The crude amine was immediately used without further purification in Example 114, step c;

MS [(+ESI), m/z]: 252 [M+H]⁺, 235 [M+H-17]⁺, benzylic cation as a result of the loss of NH₃.

Step c)

***N*-[1-(2',4',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide**

[0325] The title compound was prepared from 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (146 mg, 0.7 mmol), 1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (169 mg, 0.67 mmol), and triethylamine (187 μ L, 1.3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (197 mg, 70%) as a white solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 420 [M-H]⁻.

Step d)

3,9-Difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0326] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (161 mg, 0.38 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL), and potassium carbonate (106 mg, 0.76 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 143 mg (93%) of a white solid. This material was used without further purification in Example 114, step e;

MS [(+ESI), *m/z*]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H).

Step e)

4-[(3,9-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0327] The title compound was prepared from 3,9-difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (130 mg, 0.32 mmol), cyclohexene (656 μ L, 6.5 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (1.94 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the product (98 mg, 78%) as a solid, m.p. 178.5-186°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 388 [M+H]⁺;

46 ~~47~~

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 5.46 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.03 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H).

EXAMPLE 115

Step a)

***N*-[1-(2',4',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide**

[0328] The title compound was prepared from 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (146 mg, 0.7 mmol), 1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (169 mg, 0.67 mmol), and triethylamine (187 μ L, 1.3 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage[®] 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (235 mg, 83%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS (-ESI), m/z : 420 [M-H]⁻.

Step b)

3,9-Difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0329] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide (234 mg, 0.55 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL), and potassium carbonate (154 mg, 1.1 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 211 mg (95%) of a white solid. This material was used without further purification in Example 115, step c;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H) 3.55 (s, 3H), 5.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.3, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H).

Step c)

3-[(3,9-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0330] The title compound was prepared from 3,9-difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (150 mg, 0.37 mmol), cyclohexene (757 μ L, 7.5 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (2.24 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo*, and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the product (98 mg, 78%) as a solid, m.p. 167.2-173°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.46 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).

EXAMPLE 116

Step a)

1-(2',5',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0331] The title compound was prepared from 2,5-difluorophenylboronic acid (2.0 g, 12.7 mmol), tetrabutylammonium bromide (3.71 g, 11.5 mmol), potassium carbonate (4.78 g, 34.6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetophenone (2.5 g, 11.5 mmol), and palladium acetate (259 mg, 1.15 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step a. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 10% - 30% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (784 mg, 27%) as a clear yellow oil.

Step b)

1-(2',5',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0332] The title compound was prepared from 1-(2',5',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (650 mg, 2.6 mmol), anhydrous methanol (10 mL), ammonium acetate (4.0 g, 52 mmol), and sodium cyanoborohydride (326 g, 5.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step b. The crude amine was immediately used without further purification in Example 116, step c;

462425

MS [(+ESI), m/z]: 252 [M+H]⁺, 235 [M+H-17]⁺, benzylic cation as a result of the loss of NH₃.

Step c)

***N*-[1-(2',5',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide**

[0333] The title compound was prepared from 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (153 mg, 0.74 mmol), 1-(2',5',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (177 mg, 0.70 mmol), and triethylamine (147 μ L, 1.1 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (259 mg, 91%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Step d)

2,9-Difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0334] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (210 mg, 0.50 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL), and potassium carbonate (138 mg, 1.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 200 mg (99%) of a white solid. This material was used without further purification in Example 116, step e;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.46 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H).

Step e)

4-[(2,9-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0335] The title compound was prepared from 2,9-difluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (150 mg, 0.37 mmol), cyclohexene (757 μ L, 7.5 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (2.24 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel

(90 g), eluting with a gradient of 5% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (117 mg, 81%) as a white solid, m.p. 194-196°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.4, 2.9, 2.5 Hz, 2H), 7.06 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (qd, J = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

EXAMPLE 117

Step a)

***N*-[1-(2',5',5-Trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide**

[0336] The title compound was prepared from 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (153 mg, 0.74 mmol), 1-(2',5',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (177 mg, 0.70 mmol), and triethylamine (147 μ L, 1.1 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c. The product was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the desired compound (295 mg, 100%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Step b)

2,9-Difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0337] The title compound was prepared from *N*-[1-(2',4',5-trifluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide (221 mg, 0.52 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 mL), and potassium carbonate (138 mg, 1.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 208 mg (99%) of a white solid. This material was used without further purification in Example 117, step c;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H).

Step c)

3-[(2,9-Difluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0338] The title compound was prepared from 2,9-difluoro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (156 mg, 0.39 mmol), cyclohexene (760 μ L, 7.7 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (2.33 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired product (139 mg, 92%) as a white solid, m.p. 165.5-171°C;

MS [(+ESI), *m/z*]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), *m/z*]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.49 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 9.65 (br s, 1H).

EXAMPLE 118

METHOD A

Step a)

4-Chloro-1,1'-biphenyl-2-ylamine

[0339] A stirred solution of 2-bromo-5-chloronitrobenzene (5.00 g, 21.2 mmol) and phenylboronic acid (2.58 g, 21.2 mmol) in tetrahydrofuran (85 mL) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (0.52 g, 0.63 mmol, 3 mole%) and a 5 N sodium hydroxide solution (8.5 mL, 42.5 mmol). The reaction was heated at 60 °C for twelve hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was treated with ethyl acetate (200 mL) and a saturated aqueous sodium chloride solution (100 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and the solvent concentrated *in vacuo*. The resulting brown oil was filtered through a plug of silica gel (20:80 ethyl acetate:hexane). After concentration of the solvent *in vacuo*, the resulting, pure 4-chloro-2-nitro-biphenyl (4.66

g, 19.0 mmol, 94%) was dissolved in acetic acid (13.2 mL) and ethanol (13.2 mL). Iron granules (15.6 g, 278 mmol) were added and the mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 hours. The mixture was diluted with ethanol and then filtered through Celite® filter aid. The resulting solution was concentrated *in vacuo*, diluted with toluene and concentrated *in vacuo* (x3) to afford a viscous oil. The viscous oil was purified by flash column chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4), to afford the title compound as a homogeneous oil (3.46 g, 85%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.45 – 7.30 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

Step b)

***N*-(4-Chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide**

[0340] A stirred solution of 4-chloro-1,1'-biphenyl-2-ylamine (3.46 g, 17.0 mmol) in dichloromethane (8.5 mL) was treated with pyridine (3.2 mL, 39 mmol), acetic anhydride (1.77 mL, 18.7 mmol), and 4-(dimethylamino)pyridine (0.62 g, 0.51 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. A saturated, aqueous solution of ammonium chloride (150 mL) was added, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 75 mL). The combined organic phase was washed sequentially with a 0.1 N hydrochloric acid solution (2 x 50 mL) and a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent evaporated *in vacuo* to yield a brown oil. Toluene was added and removed *in vacuo* (x 3) to afford a brown solid which, upon trituration with ethyl acetate/hexane, afforded the title compound as a homogeneous, colorless, crystalline solid (2.28 g, 93%), m.p. 125-127°C;

MS [(–ESI), *m/z*]: 244 [M–H][–];

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 7H), 1.86 (s, 3H);

Anal. calcd for C₁₄H₁₂ClNO: C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70. Found: C, 68.25; H, 4.73; N, 5.37.

Step c)

3-Chloro-6-methylphenanthridine

[0341] *N*-(4-Chloro-1,1'-biphenyl-2-yl)acetamide (2.65 g, 10.8 mmol) was mixed with polyphosphoric acid (50 g) and heated to 120°C with vigorous stirring for 12 hours. The hot reaction mixture was poured into a beaker containing ice and stirred vigorously until homogeneous. The solution was neutralized to a pH > 8 with

concentrated aqueous ammonia. A white precipitate formed and was filtered. The white solid was dissolved in ethyl acetate (250 mL) and re-filtered. The filtrate was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent concentrated *in vacuo* to a brown solid. The brown solid was purified by trituration with ethyl acetate/hexane to afford the title compound as white crystals (2.28 g, 93%), m.p. 129-131°C;

MS [(+ESI), m/z]: 228 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H);

Anal. calcd for C₁₄H₁₀ClN: C, 73.85; H, 4.43; N, 6.15. Found: C, 73.53; H, 4.10; N, 5.83.

Step d)

3-Chloro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0342] A stirred solution of 3-chloro-6-methylphenanthridine (0.40 g, 1.76 mmol) in tetrahydrofuran (7 mL) was treated with freshly crushed sodium borohydride (0.33 g, 8.8 mmol). Trifluoroacetic acid (0.54 mL, 7.0 mmol) was added dropwise at a rate to keep the exothermic reaction and gas evolution under control. After the addition was complete the heterogeneous reaction mixture was stirred until the temperature returned to 23°C. The mixture was then heated at reflux for 14 hours. The reaction was cooled to room temperature and neutralized with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (150 mL). The mixture was filtered through a plug of glass wool into a separatory funnel and extracted with diethyl ether (4 x 50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a light brown paste. The crude 3-chloro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was dissolved in pyridine (12 mL), treated with 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.55 g, 2.64 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.01 g, 0.08 mmol), and stirred at 80°C for 14 hours. The reaction mixture cooled to room temperature, treated with a 0.1 N aqueous sodium hydroxide solution (100 mL, 10 mmol), and extracted with dichloromethane (6 x 50 mL). The combined organic phase was washed with a 2 N hydrochloric acid solution (2 x 40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a brown solid. The brown solid was purified by flash column chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate:hexane (1:4), followed

by crystallization from ethyl acetate-hexane, to afford the title compound as a homogeneous, white, crystalline solid (0.38 g, 54%), m.p. 117-118°C;

MS [(-ESI), m/z]: 398 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.49 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₁H₁₈ClNO₃S · 0.20 H₂O: C, 62.51; H, 4.60; N, 3.47. Found: C, 62.19; H, 4.46; N, 3.28.

Step e)

3-[(3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0343] A stirred suspension of 3-chloro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (0.38 g, 0.85 mmol) and cyclohexene (1.73 mL, 17.1 mmol) was treated dropwise at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 M boron tribromide (5.7 mL, 5.7 mmol) in dichloromethane. After stirring for 20 hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL), and extracted with dichloromethane (6 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a crude residue. The crude residue was triturated with hexane and purified by flash column chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (30:70), to afford the title compound as a homogeneous, white, crystalline solid (0.17 g, 73%), m.p. 215°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.73 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆ClNO₃S: C, 62.25; H, 4.18; N, 3.63. Found: C, 61.88; H, 4.31; N, 3.49.

METHOD B

Step a)

1-(4'-Chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone

[0344] 2-Acetylphenylboronic acid (5 g, 30.5 mmol) and 4-chloro-2-fluoriodobenzene (8.6 g, 33.5 mmol) were dissolved in a toluene/ethanol mixture (8:1,

175 mL). An aqueous solution of potassium carbonate (2 M, 60 mL) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (1.06 g, 0.91 mmol) were added to the solution and the entire mixture was degassed using vacuum and stirring with intermittent nitrogen purge. The mixture was heated at 85°C with stirring for 14 hours. The mixture was allowed to cool and then water was added. The organic phase was separated from the aqueous phase and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to a crude oil. The crude oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 MI column of preppacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 20% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired product (4.07 g, 54%) as a yellow oil;

MS [(EI), *m/z*]: 248.0/250.0 [M^+], contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 7.6, 1.4, 0.5 Hz, 1H);.

Step b)

1-(4'-Chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine

[0345] To a stirred solution of 1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethanone (3.2 g, 12.9 mmol) in anhydrous methanol (200 mL) was added solid ammonium acetate (19.8 g, 257 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C for one hour, followed by the addition of a methanolic solution of sodium cyanoborohydride (1.62 g, 25.8 mmol). After 16 hours, the methanol was removed *in vacuo* and aqueous ammonium hydroxide was added. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 200 mL) until the amine was no longer present in the aqueous phase. The organic phase was then washed with 2 N aqueous hydrochloric acid (3 x 100 mL) and the aqueous phases combined. The solid formed during the acid wash was determined to be the dialkylated amine and was segregated from the aqueous phase. Aqueous sodium hydroxide was added to the acidic aqueous phase until the solution was neutralized to pH 8 to 9. The basic aqueous phase was extracted with diethyl ether until the primary amine was no longer detected in the aqueous phase. The combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford a clear oil that was used without further purification;

MS [(+ESI), *m/z*]: 233 [$M+H-17$] $^+$, benzylic cation as a result of loss of NH_3 ;

Step c)

N-[1-(4'-Chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide

[0346] 3-Methoxybenzenesulfonyl chloride (331 mg, 1.6 mmol) was added to a solution of 1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (400 mg, 1.6 mmol) and triethylamine (246 μ L, 1.7 mmol) in acetonitrile. The reaction was mixed at room temperature for 24 hours, after which the acetonitrile was removed *in vacuo*. The remaining solid was dissolved in dichloromethane and purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 5% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane (35 min), to afford the the desired product (694 mg, 99%) as a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 420/422 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 418/420 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.72 (m, J = 13.5 Hz, 3H), 4.03 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

Step d)

3-Chloro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0347] The title compound was prepared from *N*-[1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-3-methoxybenzenesulfonamide (686 mg, 1.6 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (442 mg, 3.2 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 547 mg (84%) of a white solid that was used without further purification;

MS [(+ESI), m/z]: 400/402 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 398/400 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern.

Step e)

3-[(3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0348] The title compound was prepared from 3-chloro-5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine according to the procedure and in the same manner as described in Example 118, Method A, step e. The resulting racemic product was optically resolved in Examples 119 and 120.

EXAMPLE 119

3-[(6*R*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol

[0349] The enantiomers of 3-[(3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (280 mg, 0.73 mmol) were separated by automated, preparative,

466 29

normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) column eluting with 20% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (99.8%) with a retention time of 6.94 minutes was isolated as a white solid (122 mg, 44% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 140 mg), m.p. 220.9-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = -100.6^\circ$ (c = 10.0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), *m/z*]: 386/388 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), *m/z*]: 384/386 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H);

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆ClNO₃S: C, 62.25; H, 4.18; N, 3.63. Found: C, 61.86; H, 4.28; N, 3.44.

EXAMPLE 120

3-[[[(6*S*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol

[0350] The enantiomers of 3-[(3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (280 mg, 0.73 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) column eluting with 20% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (99.9%) with a retention time of 9.38 minutes was isolated as a white solid (120 mg, 43% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 140 mg), m.p. 219-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = +91.6^\circ$ (c = 10.0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), *m/z*]: 386/388 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), *m/z*]: 384/386 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H);

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆ClNO₃S: C, 62.25; H, 4.18; N, 3.63. Found: C, 62.14; H, 4.45; N, 3.54.

EXAMPLE 121

METHOD A

4-[(3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol

[0351] A stirred solution of 3-chloro-6-methylphenanthridine (0.40 g, 1.76 mmol) in tetrahydrofuran (7 mL) was treated with freshly crushed sodium borohydride (0.33 g, 8.8 mmol). Trifluoroacetic acid (0.54 mL, 7.0 mmol) was added dropwise at a rate to keep the exothermic reaction and gas evolution under control. After the addition was complete, the heterogeneous reaction mixture was stirred until the temperature returned to 23°C. The mixture was then heated at reflux for 14 hours. The reaction was cooled to room temperature and neutralized with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (150 mL). The mixture was filtered through a plug of glass wool into a separatory funnel and extracted with diethyl ether (4 x 50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a light brown paste. The crude 3-chloro-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine was dissolved in pyridine (12 mL), treated with carbonic acid 4-chlorosulfonyl-phenyl ester ethyl ester (0.699 g, 2.64 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.01 g, 0.08 mmol), and stirred at 80°C for 14 hours. The reaction was cooled to room temperature, treated with a 0.1 N aqueous sodium hydroxide solution (100 mL, 10 mmol), and extracted with dichloromethane (6 x 50 mL). The combined organic phase was washed with a 2 N hydrochloric acid solution (2 x 40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a viscous, brown oil. The viscous oil was purified by filtration through a plug of silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate-hexane (1:4). Concentration of the filtrate *in vacuo*, followed by trituration with ethyl acetate-hexane afforded the title compound as a homogeneous, white crystalline solid (0.25 g, 37%), m.p. 204°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 384 [M-H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.25 (br s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₆ClNO₃S: C, 62.25; H, 4.18; N, 3.63. Found: C, 62.03; H, 4.06; N, 3.42.

METHOD B

Step a)

***N*-[1-(4'-Chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide**

[0352] The title compound was prepared from 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (331 mg, 1.6 mmol), 1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (400 mg, 1.6 mmol), and triethylamine (246 μ L, 1.7 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c resulting in the isolation of 644 mg (96%) of a white solid;

MS [(+ESI), *m/z*]: 420/422 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), *m/z*]: 418/420 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H).

Step b)

3-Chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0353] The title compound was prepared from *N*-[1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (617 mg, 1.5 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (414 mg, 3.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 607 mg (93%) of a white solid that was used without further purification;

MS [(+ESI), *m/z*]: 400/402 [M+H]⁺, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), *m/z*]: 398/400 [M-H]⁻, contains one chlorine atom pattern.

Step c)

4-[(3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0354] The title compound was prepared from 3-chloro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine according to the procedure and in the same manner as described in Example 118, Method A, step e. The resulting racemic product was optically resolved in Examples 122 and 123.

EXAMPLE 122

4-[(6*R*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0355] The enantiomers of 4-[(3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (400 mg, 1.0 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) column

eluting with 15% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (99.9%) with a retention time of 10.25 minutes was isolated as a white solid (151 mg, 43% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 200 mg), m.p. 217.5-221°C; $[\alpha]_D^{25} = -103.6^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 $[\text{M}+\text{H}]^+$, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 $[\text{M}-\text{H}]^-$, contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.42 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.17 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 12.7, 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).

EXAMPLE 123

4-[(6*S*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonylphenol

[0356] The enantiomers of 4-[(3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol (400 mg, 1.0 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) column eluting with 15% 2-propanol in hexane at a flow rate of 20 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (98.9%) with a retention time of 13.90 minutes was isolated as a white solid (151 mg, 43% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 200 mg), m.p. 213.5-220°C; $[\alpha]_D^{25} = +96.4^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 $[\text{M}+\text{H}]^+$, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 $[\text{M}-\text{H}]^-$, contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.38 (ddd, $J = 9.4, 2.9, 2.5$ Hz, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.17 (ddd, $J = 14.1, 6.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 12.7, 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).

EXAMPLE 124

Step a)

N-[1-(4'-Chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-2,4-dimethoxybenzenesulfonamide

[0357] The title compound was prepared from 2,4-dimethoxybenzenesulfonyl chloride (379 mg, 1.6 mmol), 1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethylamine (400 mg, 1.6 mmol), and triethylamine (246 μ L, 1.7 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step c resulting in the isolation of 480 mg (67%) of a white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 450/452 $[M+H]^+$, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 448/450 $[M-H]^-$, contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.75 (br s, 3H), 3.79 (br s, 3H), 4.02 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

Step b)

3-Chloro-5-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine

[0358] The title compound was prepared from *N*-[1-(4'-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)ethyl]-2,4-dimethoxybenzenesulfonamide (470 mg, 1.04 mmol), anhydrous *N,N*-dimethylformamide (2 mL), and potassium carbonate (287 mg, 2.0 mmol) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step d resulting in the isolation of 447 mg (100%) of a white solid that was used without further purification;

MS [(+ESI), m/z]: 430/432 $[M+H]^+$, contains one chlorine atom pattern.

Step c)

4-[(3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,3-diol

[0359] The title compound was prepared from 3-chloro-5-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridine (429 mg, 1.0 mmol), cyclohexene (3.0 mL, 30 mmol), and 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (6.0 mL) according to the procedure and in the same manner as described in Example 105, step e. The volatile components were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the desired compound (400 mg, 99%) as a solid;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 $[M-H]^-$, contains one chlorine atom pattern.

Step d)

4-[(6*R*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,3-diol

[0360] The enantiomers of 4-[[3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol (340 mg, 0.85 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) column eluting with a mixture of ethanol and hexane (1:1) at a flow rate of 14 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (99.9%) with a retention time of 4.36 minutes was isolated as a white solid (103 mg, 30% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 170 mg), m.p. 178.2-182°C;

$[\alpha]_D^{25} = -72.01^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 402/404 $[M+H]^+$, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 $[M-H]^-$, contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (td, $J = 5.7, 3.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.24 (s, 1H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$: C, 59.78; H, 4.01; N, 3.49. Found: C, 59.99; H, 3.86; N, 3.24.

EXAMPLE 125

4-[(6*S*)-3-Chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol

[0361] The enantiomers of 4-[[3-chloro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]benzene-1,3-diol (340 mg, 0.85 mmol) were separated by automated, preparative, normal phase, chiral chromatography on a Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) column eluting with a mixture of ethanol and hexane (1:1) at a flow rate of 14 mL/min. After combination of fractions and evaporation of the solvent *in vacuo*, one peak (99.7%) with a retention time of 5.42 minutes was isolated as a white solid (100 mg, 29% based upon a 1:1 ratio of enantiomers with a theoretical maximum amount of 170 mg), m.p. 180.2-183.1°C;

$[\alpha]_D^{25} = +66.7^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 402/404 $[M+H]^+$, contains one chlorine atom pattern;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 $[M-H]^-$, contains one chlorine atom pattern;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 13.4, 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.27 (m,

1H), 7.32 (td, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

EXAMPLE 126

4-[[[(6S)-8-Fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenyl sulfamate

[0362] To a stirred solution of 4-[[[(6S)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol (1.11 g, 3.0 mmol) in dimethylacetamide (10 mL), cooled to 0°C, was added sulfamoyl chloride (1.39 g, 12.0 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirring continued for 16 hours. Water (100 mL) was added and a white precipitate deposited on the inside of the reaction vessel. The water was removed and the flask was washed with additional water. The white solid was dissolved in dichloromethane and purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 30% - 50% methyl *tert*-butyl ether in hexane, to afford the title compound (1.16 g, 87%) as a white solid, m.p. 166.5-167°C;

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 5.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.14 (ddd, $J = 9.2, 2.9, 2.5$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 2H);

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: C, 53.56; H, 3.82; N, 6.25. Found: C, 53.47; H, 3.82; N, 6.10.

m.p. 165.5 - 167.3 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +211^\circ$ ($c = 10.0$ g/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), m/z]: 449.06289 [M+H]⁺. Calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: 449.06357;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : CONSISTENT;

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: C, 53.56; H, 3.82; N, 6.25. Found: C, 52.70; H, 3.55; N, 6.14.

m.p. 148-150 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +188^\circ$ ($c = 10.0$ mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: CONSISTENT;

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: C, 53.56; H, 3.82; N, 6.25. Found: C, 53.27; H, 3.58; N, 6.15.

m.p. 148-150 °C;

[α]_D²⁵ = +154° (c = 10.0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: CONSISTENT;

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: C, 53.56; H, 3.82; N, 6.25. Found: C, 53.42; H, 3.58; N, 6.23.

m.p. 151 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: CONSISTENT, trace impurities might include ethyl acetate, but well below quantifiable 0.1 mole equiv minimum.

EXAMPLE 127

Step a)

6-Ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-pyridin-3-yl-5,6-dihydrophenanthridine

[0363] A stirred solution of 2-bromo-6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]5,6-dihydrophenanthridine (0.35 g, 0.73 mmol) and 3-pyridineboronic acid (0.09 g, 0.73 mmol) in tetrahydrofuran (8.0 mL) was treated under nitrogen with [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (18.0 mg, 0.02 mmol) and a 5 N sodium hydroxide solution (0.29 mL, 1.46 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for twelve hours, cooled to room temperature, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (25 mL) and extracted with a saturated, aqueous, sodium chloride solution (10 mL). The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to a brown oil. The brown oil was purified by preparative liquid chromatography on a Biotage® 40 Mi column of prepacked silica gel (90 g), eluting with a gradient of 20% - 75% ethyl acetate in hexane, to afford the title compound (0.26 g, 75%) as a homogeneous white solid;

MS [(+ESI), m/z]: 475 [M+H]⁺;

43
470

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 – 1.27 (m, 1H), 1.39 – 1.45 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.12 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.1 Hz, 2H), 6.95 (td, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H);
Anal. calcd for C₂₇H₂₃FN₂O₃S: C, 68.34; H, 4.89; N, 5.90. Found: C, 68.05; H, 5.01; N, 5.63.

Step b)

4-[(6-Ethyl-8-fluoro-2-pyridin-3-ylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol

[0364] A stirred suspension of 6-ethyl-8-fluoro-5-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-pyridin-3-yl-5,6-dihydrophenanthridine (0.24 g, 0.51 mmol) and cyclohexene (11.4 mL), 9.22 mmol) was treated at room temperature under nitrogen with a solution of 1.0 boron tribromide in dichloromethane (3.1 mL, 3.1 mmol). After stirring for 20 hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL), and extracted with dichloromethane (6 x 20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent concentrated *in vacuo*. The crude residue was triturated with hexane, filtered, and recrystallized from dichloromethane-methanol to afford the title compound as a homogeneous, white, crystalline solid (0.17 g, 73%), m.p. 195-200°C;

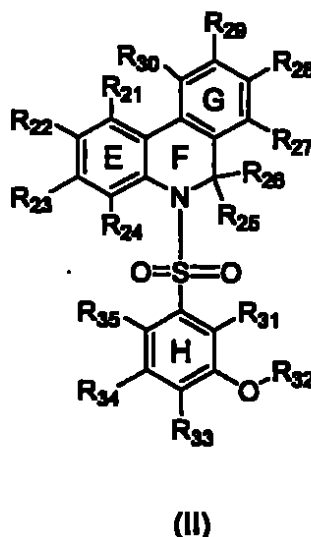
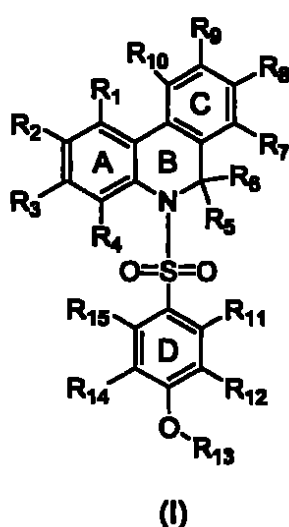
MS [(+ESI), *m/z*]: 461 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.22 (br s, 1H), 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formulae (I) or (II) having the structure



wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , and R_{15} are each, independently, hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , HS- R_{16} , R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, R_{17} -SO₃-, R_{17} -S(O)₂N(R)₂-, -N(R)₂-, -NR-C(NH₂)=NR, cyano, nitro, halogen, -OR, -SR, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂-, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH₂)=NR, -CO₂R, -OC(O)R, or -C(O)N(R)₂; or are taken together with either R_{p+1} or R_{p-1} linked with an -alkylene-, or -X-alkylene- group;

R_5 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_5 may be taken together with either R_6 or R_7 and linked with an -alkylene- or -X-alkylene- group;

R_6 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_6 may be taken together with either R_5 or R_7 and linked with an -alkylene- or -X-alkylene- group;

R_{13} is R, R_{17} -X- R_{16} , R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂-, or D-glucuronidate;

R_{16} is -alkylene-, -cycloalkylene-, -alkylene-X-alkylene-, -alkylene-X-cycloalkylene-, -cycloalkylene-X-alkylene-, or -cycloalkylene-X-cycloalkylene-;

R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, alkenyl-X-alkylene-, cycloalkenyl-X-alkylene-, or perfluoroalkyl;

R is, independently, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, monofluoroalkyl, perfluoroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxy-(C_2-C_6)alkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, formyl, acyl, alkoxycarbonyl, $-C(O)NH_2$, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminoalkyl, or dialkylaminoalkyl; or when an atom contains two R groups, the R groups may be taken together linked with an -alkylene- group;

X is O, -NR-, $-S(O)_m$ -, $-C(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-NRC(O)$ -, or $-C(O)NR$ -;

m is 0, 1, or 2;

p is 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, or 14;

R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , and R_{35} are, independently, hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} -, heteroaryl- R_{16} -, hydroxyalkyl, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-Y-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $R_{17}-S(O)$ -, $R_{17}-S(O)_2$ -, $R_{17}-SO_3$ -, $R_{17}-S(O)_2NR$ -, $-N(R)_2$ -, $-NR-C(NH_2)=NR$, cyano, nitro, halogen, -OR, -SR, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$ -, $-C(O)R$ -, $-C(R)=N-OR$ -, $-C(NH_2)=NR$ -, $-CO_2R$ -, $-OC(O)R$ -, or $-C(O)N(R)_2$ -, or are taken together with either R_{q+1} or R_{q-1} linked with an -alkylene-, or -Y-alkylene- group;

R_{25} is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} -, heteroaryl- R_{16} -, hydroxyalkyl, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-Y-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $-CR(O)$ -, $-CO_2R$ -, or $-C(O)N(R)_2$ -, or R_{25} may be taken together with either R_{28} or R_{27} and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R_{26} is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} -, heteroaryl- R_{16} -, hydroxyalkyl, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-Y-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $-CR(O)$ -, $-CO_2R$ -, or $-C(O)N(R)_2$ -, or R_{26} may be taken together with either R_{25} or R_{27} and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R_{32} is R , $R_{17}-Y-R_{16}$ -, $R_{17}-S(O)$ -, $R_{17}-S(O)_2$ -, $-SO_3R$ -, $-S(O)_2N(R)_2$ -, or D-glucuronidate;

Y is O, -NR-, $-S(O)_n$ -, $-C(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-NRC(O)$ -, or $-C(O)NR$ -;

n is 0, 1, or 2;

q is 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, or 34;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (I) or a pharmaceutical acceptable salt thereof.
3. The compound according to claim 2, wherein R_{13} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The compound according to claim 3, wherein
 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14},$ and R_{15} are each, independently, hydrogen, $R_{17},$ aryl- $R_{16}-,$ $R_{17}-X-R_{16}-,$ hydroxyalkyl, $HO-R_{16}-,$ halogen, $-OR,$ $-COR,$ or $-CO_2R;$
 R_5 and R_6 are each, independently, hydrogen or $R_{17};$
 R_{16} is -alkylene-;
 R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, or perfluoroalkyl;
 R is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The compound according to claim 1, wherein the compound is of formula (II) or a pharmaceutical acceptable salt thereof.
6. The compound according to claim 5, wherein R_{32} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The compound according to claim 6, wherein
 $R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{33}, R_{34},$ and R_{35} are each, independently, hydrogen, $R_{17},$ aryl- $R_{16}-,$ $R_{17}-Y-R_{16}-,$ hydroxyalkyl, $HO-R_{16}-,$ halogen, $-OR,$ $-COR,$ or $-CO_2R;$
 R_{25} and R_{28} are each, independently, hydrogen or $R_{17};$
 R_{16} is -alkylene-;
 R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, or perfluoroalkyl;
 R is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. The compound according to claim 1, which is
 - a) 4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
 - b) 4-[(*S*)-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol;
 - c) 4-[(*R*)-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl]sulfonyl]phenol;
 - d) 4-[(2-bromo-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
 - e) 2-methyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;

- 128
472
- t) 4-[(2-bromo-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
g) 4-[(6-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
h) 4-[(2-bromo-6-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
i) 4-[(6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
j) 4-[(*S*)-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
k) 4-[(*R*)-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
l) 4-[(2-bromo-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
m) 2-bromo-4-[(2-bromo-6-phenylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
n) 4-[(6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
o) 4-[(*R*)-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
p) 4-[(*S*)-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
q) 4-[(2-bromo-6-*tert*-butylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
r) 4-[(6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
s) 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
t) 4-[(6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
u) 4-[(2-bromo-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
v) 4-[(*S*^{*})-6-[(*R*^{*})-1-methylpropyl]phenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
w) 4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzene-1,2-diol;
x) 2-hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoic acid;
y) ethyl 2-ethoxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzoate;
z) 2-(hydroxymethyl)-4-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
aa) 2-hydroxy-5-[(6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]benzaldehyde;
bb) 4-[(6-ethyl-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
cc) 4-[(6-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
dd) 3-{6-ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}phenol;
ee) 4-[(2-dibenzo[*b,d*]furan-4-yl-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
ff) 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
gg) 4-[(*S*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
hh) 4-[(*R*)-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]phenol;
ii) 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
jj) 5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol;
kk) 5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-9-ol;

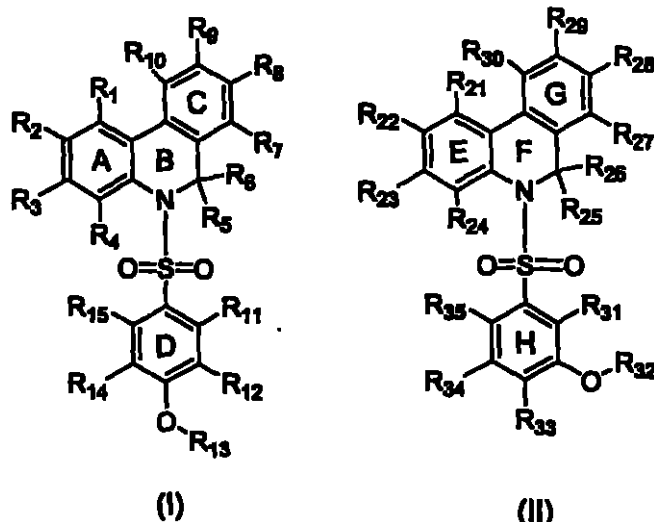
- ll) 5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol;
- mm) 5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-6-methyl-5,6-dihydrophenanthridin-7-ol;
- nn) 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- oo) 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- pp) 4-[(6-ethyl-7-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- qq) 4-[(6-ethyl-9-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- rr) 4-[(2-bromo-6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- ss) 4-[(2-bromo-8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- tt) 2-chloro-4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- uu) 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-phenylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- vv) 3-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- ww) 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- xx) 4-[(8-fluoro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]benzene-1,2-diol;
- yy) 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- zz) 4-[(6-ethyl-8-fluoro-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- aaa) 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenyl 3,3-dimethylbutanoate;
- bbb) 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenyl propionate;
- ccc) 4-[(6-ethyl-8-fluorophenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenyl benzoate;
- ddd) 2-fluoro-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- eee) 4-[(2-bromo-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-fluorophenol;
- fff) 4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]-2-(trifluoromethyl)phenol;
- ggg) 2,6-dimethyl-4-[(6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- hhh) 4-[(6,8-dimethylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- iii) 4-[(8-chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- jjj) 4-[(2-bromo-8-chloro-6-methylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- kkk) 2-[6-ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl]phenol;
- lll) 4-[[6-ethyl-2-[4-(methylthio)phenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- mmm) 4-[[6-ethyl-2-[(E)-2-phenylethenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- nnn) 4-[[2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- ooo) 4-[[2-(3-chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- ppp) 4-[(6-ethyl-2-quinolin-8-ylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;
- qqq) 4-[(6-ethyl-2-phenylphenanthridin-5(6H)-yl)sulfonyl]phenol;

- rrr) 4-[[6-ethyl-2-(2-methylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- sss) 4-[[6-ethyl-2-thianthren-1-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- ttt) 4-[[2-(1-benzofuran-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- uuu) 4-[[6-ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- vvv) 4-[[2-(2-chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- www) 4-[[6-ethyl-2-(4-ethylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]phenol;
- xxx) 1-(5-{6-ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}thien-2-yl)ethanone;
- yyy) 5-{6-ethyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}pyrimidine-2,4-diol;
- zzz) 4-[[6-ethyl-2-(2-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- aaaa) 4-[[6-ethyl-2-thien-3-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- bbbb) 4-[[6-ethyl-2-[4-(methylthio)phenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- cccc) 4-[[6-ethyl-2-[(E)-2-phenylethenyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- dddd) 4-{6-ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}benzene-1,2-diol;
- eeee) 4-[[2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- fff) 4-[[6-ethyl-2-(3-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- gggg) 4-[[2-(3-chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- hhhh) 4-[[6-ethyl-2-[(E)-hept-1-enyl]phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- iiii) 4-[[6-ethyl-2-pyridin-4-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- jjjj) 4-[[6-ethyl-2-quinolin-8-ylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- kkkk) 4-[[6-ethyl-2-(2-methylphenyl)phenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- llll) 4-[[2-(1-benzothien-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;
- mmmm) 4-[[2-(1-benzothien-3-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6H)-yl]sulfonyl]-2-methylphenol;

- nnnn) 4-[(2-dibenzo[*b,d*]furan-4-yl-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- oooo) 4-[[2-(1-benzofuran-2-yl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- pppp) 4-[[6-ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- qqqq) 4-[[2-(2-chlorophenyl)-6-ethylphenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- rrrr) 4-[[6-ethyl-2-(4-ethylphenyl)phenanthridin-5(6*H*)-yl)sulfonyl]-2-methylphenol;
- ssss) 1-(5-{6-ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}thien-2-yl)ethanone;
- tttt) 5-{6-ethyl-5-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydrophenanthridin-2-yl}pyrimidine-2,4-diol,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of formulae (I) or (II) having the structure



wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₄, and R₁₅ are each, independently, hydrogen, R₁₇, monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl-R₁₈, heteroaryl-R₁₈, hydroxyalkyl, HO-R₁₈, R₁₇-X-R₁₈, HS-R₁₈, R₁₇-S(O)-, R₁₇-S(O)₂, R₁₇-SO₃, R₁₇-S(O)₂NR-, -N(R)₂, -NR-C(NH₂)=NR, cyano, nitro, halogen, -OR, -SR, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH₂)=NR, -CO₂R, -OC(O)R, or -C(O)N(R)₂; or are taken together with either R_{p+1} or R_{p-1} linked with an -alkylene-, or -X-alkylene-group;

- R_5 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_5 may be taken together with either R_6 or R_7 and linked with an -alkylene- or -X-alkylene- group;
- R_6 is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -X- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_6 may be taken together with either R_5 or R_7 and linked with an -alkylene- or -X-alkylene- group;
- R_{13} is R, R_{17} -X- R_{16} , R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, or D-glucuronidate;
- R_{16} is -alkylene-, -cycloalkylene-, -alkylene-X-alkylene-, -alkylene-X-cycloalkylene-, -cycloalkylene-X-alkylene-, or -cycloalkylene-X-cycloalkylene-;
- R_{17} is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, alkenyl-X-alkylene-, cycloalkenyl-X-alkylene-, or perfluoroalkyl;
- R is, independently, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, monofluoroalkyl, perfluoroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxy-(C₂-C₆)alkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, formyl, acyl, alkoxycarbonyl, -C(O)NH₂, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminoalkyl, or dialkylaminoalkyl; or when an atom contains two R groups, the R groups may be taken together linked with an -alkylene- group;
- X is O, -NR-, -S(O)_m-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, or -C(O)NR-;
- m is 0, 1, or 2;
- p is 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, or 14;
- R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , and R_{35} are, independently, hydrogen, R_{17} ; monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -Y- R_{16} , HS- R_{16} , R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, R_{17} -SO₃-, R_{17} -S(O)₂NR-, -N(R)₂, -NR-C(NH₂)=NR, cyano, nitro, halogen, -OR, -SR, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH₂)=NR, -CO₂R, -OC(O)R, or -C(O)N(R)₂; or are taken together with either R_{q+1} or R_{q-1} linked with an -alkylene-, or -Y-alkylene- group;
- R_{25} is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -Y- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_{25} may be taken together with either R_{26} or R_{27} and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R_{26} is hydrogen, R_{17} , monofluoroalkyl, monofluoroalkenyl, aryl- R_{16} , heteroaryl- R_{16} , hydroxyalkyl, HO- R_{16} , R_{17} -Y- R_{16} , HS- R_{16} , -CR(O), -CO₂R, or -C(O)N(R)₂; or R_{26} may be taken together with either R_{25} or R_{27} and linked with an -alkylene- or -Y-alkylene- group;

R_{32} is R, R_{17} -Y- R_{16} , R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, or D-glucuronidate;

Y is O, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, or -C(O)NR-;

n is 0, 1, or 2;

q is 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, or 34;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method of treating or inhibiting chronic inflammatory disease in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

11. A method of treating or inhibiting rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, osteoarthritis, psoriatic arthritis, or juvenile arthritis in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

12. A method of treating or inhibiting inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, or indeterminate colitis in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

13. A method of treating or inhibiting psoriasis in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

14. A method of treating or inhibiting asthma or chronic obstructive pulmonary disease in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

15. A method of treating or inhibiting stroke, ischemia, or reperfusion injury in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

16. A method of lowering cholesterol, triglycerides, Lp(a), and LDL levels; inhibiting or treating hypercholesteremia, hyperlipidemia, cardiovascular disease, atherosclerosis, acute coronary syndrome, peripheral vascular disease, restenosis, or vasospasm in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

17. A method of treating or inhibiting Alzheimer's disease, cognitive decline, or senile dementia in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

18. A method of treating or inhibiting type II diabetes in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

19. A method of treating or inhibiting sepsis in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inde~~l~~ Application No
PCT/US 03/38290

476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D221/12 C07D401/04 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/473
A61P9/00 A61P29/00 A61P11/00 A61P25/00

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/05616 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;GUTTERER BEATE (DE)) 24 January 2002 (2002-01-24) claims	1,9
A	WO 99/05113 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;GUTTERER BEATE (DE)) 4 February 1999 (1999-02-04) claims	1,9
P,A	L. ULMER ET AL: "Preparation and characterization of sulfonyl-azafulleroid and sulfonylaziridino-fullerene derivatives" EUR. J. ORG. CHEM., no. 15, 2003, pages 2933-2940, XP002278868 the whole document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2004

Date of mailing of the international search report

18/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/38290

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ 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

* Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/38290

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0205616	A	24-01-2002	AU 8196501 A WO 0205616 A1	30-01-2002 24-01-2002
WO 9905113	A	04-02-1999	AT 228507 T AU 756349 B2 AU 9154698 A CA 2297911 A1 DE 69809754 D1 DE 69809754 T2 DK 1000035 T3 EE 200000032 A WO 9905113 A1 EP 1000035 A1 ES 2189235 T3 HU 0003311 A2 JP 2001510827 T PL 338452 A1 PT 1000035 T US 6121279 A	15-12-2002 09-01-2003 16-02-1999 04-02-1999 09-01-2003 18-09-2003 17-03-2003 16-10-2000 04-02-1999 17-05-2000 01-07-2003 28-03-2001 07-08-2001 06-11-2000 30-04-2003 19-09-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

WIPO - OMPI

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional: 17 de junio de 2004

(17-06-2004)

(10) Publicación Internacional Número: WO 2004/050631 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 221/12

401/04, 405/04, 409/04, A61K 31/473, A61P 9/00, 29/00, 11/00,
25/00

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2003/038290

(22) Fecha de Presentación Internacional: 2 de diciembre de
2003 (2-12-2003)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

60/430.949 4 de diciembre de 2002 (4-12-2002) US

10/718.461 20 de noviembre de 2003 (20-11-2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos): WYETH [Estados Unidos/Estados Unidos]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (Estados Unidos).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para Estados Unidos): MOLINARI, Albert John [Estados Unidos/Estados Unidos], 1506 Johnathan Court, Princeton, NJ 08540 (Estados Unidos). ASHWELL, Mark Anthony [Reino Unido/Estados Unidos], 8 Heald Road, Carlisle, MA 01741 (Estados Unidos). RIDGEWAY, Brian Hugh [Estados Unidos/Estados Unidos], 164 Willowbrook Drive, North Brunswick, NJ 08902 (Estados Unidos). FAILLI, Amedeo Arturo [Canadá/Estados Unidos], 14 Landing Lane, Princeton, NJ 08550 (Canadá). MOORE, William Jay [Estados Unidos/Estados Unidos], 108 Fox Run Drive, Collegeville, PA 19426 (Estados Unidos).

(74) Agente: LUCCI, Joseph et al; Woodcock Washburn LLP. 46th Floor, One Liberty Plaza, Philadelphia, PA 19103 (Estados Unidos)

(81) Estados Designados (nacional): 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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

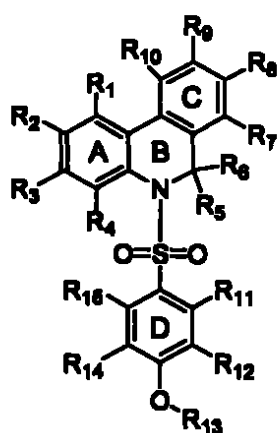
Publicado:

- con informe de búsqueda internacional
- con anterioridad al vencimiento del plazo para enmendar las reivindicaciones y para ser republicado en el caso de recibirse enmiendas

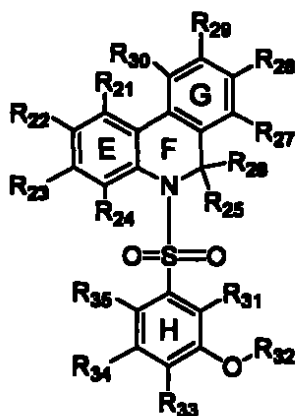
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, recurra a las "Notas de Guía acerca de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular del Boletín del PCT.

(54) Título: DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS

(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tiene la estructura



(I)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de él que son útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona con ligandos para el receptor de estrógeno (RE) y se relaciona específicamente con dihidrofenantridinosulfonamidas útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La capacidad de los ligandos para el receptor de estrógeno para inhibir la expresión del gene inflamatorio que produce una reducción de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias ofrece un medio para tratar el componente inflamatorio de las enfermedades como aterosclerosis, infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis. Otras indicaciones terapéuticas potenciales para este tipo de moléculas incluyen diabetes tipo II (Cefalu, *J Womens Health & Gender-based Med.*, 2001, 10, 241 & Yuan et al., *Science*, 2001, 293, 1673), osteoartritis (Pelletier et

al., *Arthr. & Rheum.*, 2001, 44:1237 y Felson et al., *Curr Opinion Rheum*, 1998, 10, 269) asma (Chin-Chi Lin et.al., *Immunol. Lett.*, 2000, 73, 57), enfermedad de Alzheimer (Roth, A. et. al.,; *J. Neurosci. Res.*, 1999, 57, 399) y enfermedades eautoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Un componente común de estas condiciones inflamatorias crónicas es la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y monocitos en el sitio de la lesión a través de la expresión aumentada de citocinas y moléculas de adhesión responsables de su reclutamiento. La sobreproducción de la citocina interleucina (IL-6) ha sido asociada con estados de inflamación crónica (Bauer M. A., Herrmann F., *Ann. Hematol.*, 1991, 62, 203). La síntesis del gene de IL-6 es inducida por el factor de transcripción, el factor nuclear κB (FN- κB). La interferencia en este paso en el proceso inflamatorio puede regular eficazmente el proceso proliferativo controlado que ocurre en estas condiciones crónicas.

En las células endoteliales, 17β -estradiol (E2) inhibe la actividad del informante del NF- κB inducida por IL- 1β y la expresión de IL-6 en una forma que depende del RE (Kurebayashi S. et. al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1997, 60, 11).

Esto se correlaciona con la acción antiinflamatoria de E2 in vivo como se confirma en diferentes modelos de animales de inflamación. En los modelos de aterosclerosis, se demostró que E2 protege la integridad y la función de las células endoteliales y que reduce la adhesión de los leucocitos y la acumulación íntima (Adams, M. R. et al., *Arterio.*, 1990, 1051, Sullivan, T. R. et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2482, Nathan, L. et. al., *Circ. Res.*, 1999, 85, 377). También se han demostrado efectos similares del estrógeno sobre la pared vascular en modelos de animales de infarto de miocardio (Delyani, J. A. et al., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1996, 28, 1001) e insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha demostrado clínicamente que la terapia de reemplazo de estrógeno (TRE) reduce el riesgo de mortalidad en pacientes con ICC (Reis et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2000, 36, 529) e IM (Grodstein, F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2000, 133, 933, Alexander et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2001, 38, 1 y Grodstein F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2001, 135,1). En la TRE, los estudios clínicos demostraron una influencia de E2 sobre la reducción en la producción de β -amiloide 1-42 (A β 42), un péptido central para la formación de placas seniles en la enfermedad de Alzheimer (Schonknecht, P. et. al., *Neurosci. Lett.*, 2001, 307, 122).

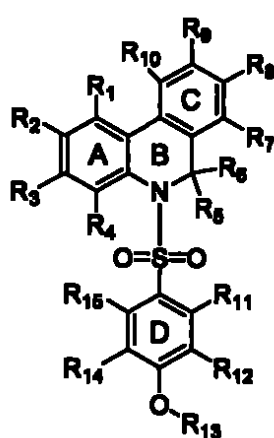
Sin embargo, 17- β -estradiol también estimula fuertemente la expresión de creatina cinasa. Por lo tanto, en la TRE se han

demostrado algunos efectos colaterales potenciales, por ejemplo un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en el primer año de uso (Hulley, S. et. al., *J. Am. Med. Assoc.*, 1998, 280, 605) así como efectos proliferativos sobre el tejido uterino y mamario.

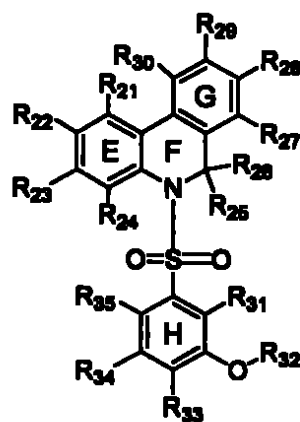
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona dihidrofenantridinosulfonamidas sustituidas representadas por las fórmulas generales (I) y (II) que son útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Esta invención proporciona compuestos novedosos de las fórmulas (I) y (II) que tienen la estructura



(I)



(II)

en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}$, y R_{15} son cada uno independientemente, hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-X-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $R_{17}-S(O)$ -, $R_{17}-S(O)_2$ -, $R_{17}-SO_3$ -, $R_{17}-S(O)_2NR$ -, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o $-C(O)N(R)_2$; o se toman junto con R_{p+1} o R_{p-1} unidos con un grupo $-alquileno-$, o $-X-alquileno-$;

R_5 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-X-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_5 puede tomarse junto con R_6 o R_7 y unirse con un grupo $-alquileno-$ o $-X-alquileno-$;

R_6 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-X-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_6 puede tomarse junto con R_5 o R_7 y unirse con un grupo $-alquileno-$ o $-X-alquileno-$;

R_{13} es R, $R_{17}-X-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, o D-glucuronidato;

R_{16} es -alquilen-, -cicloalquilen-, -alquilen-X-alquilen-, -alquilen-X-cicloalquilen-, -cicloalquilen-X-alquilen-, o -cicloalquilen-X-cicloalquilen-;

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquénilo, cicloalquénilo, alquinilo, alquénil-X-alquilen-, cicloalquénil-X-alquilen-, o perfluoroalquilo;

R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidrox-(C_2-C_6)alquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, formilo, acilo, alcóxicarbonilo, $-C(O)NH_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos grupos R, los grupos R pueden tomarse juntos ligados con un grupo -alquilen-;

X es O, $-NR-$, $-S(O)_m-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, o $-C(O)NR-$;

m es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , y R_{35} son, independientemente, hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquénilo, aril- $R_{16}-$, heteroarilo- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$,

488

$R_{17}-S(O)_2-$, $R_{17}-SO_3-$, $R_{17}-S(O)_2NR-$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o $-C(O)N(R)_2$; o se toman juntos con R_{q+1} o R_{q-1} unido con un grupo $-alquilen-$, o $-Y-alquilen-$;

R_{25} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_{25} puede tomarse junto con R_{26} o R_{27} y ligarse con un grupo $-alquilen-$ o $-Y-alquilen-$;

R_{26} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_{26} puede tomarse junto con R_{25} o R_{27} y unirse con un grupo $-alquilen-$ o $-Y-alquilen-$;

R_{32} es R , $R_{17}-Y-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, o D-glucuronidato;

Y es O , $-NR-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, o $-C(O)NR-$;

n es 0, 1, o 2;

q es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

o las sales farmacéuticamente aceptables de él.

El término "alquilo", empleado solo, se define aquí, a menos que se diga lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de C_1-C_{20}) o de cadena ramificada (de C_3-C_{20}). Ejemplos de grupos hidrocarburo saturado incluyen,

489

en forma no taxativa, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Se prefiere que los grupos alquilo de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que grupos alquilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquenilo", empleado solo, se define, salvo que se diga lo contrario, como un grupo hidrocarburo monovalente de cadena recta (de C_2-C_{20}) o de cadena ramificada (de C_3-C_{20}) que contiene al menos un enlace doble. Esos grupos alquenilo de hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturados, y pueden existir en configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos alquenilo de hidrocarburo mono o poliinsaturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, crotilo, 2-isopentenilo, butadienilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) y homólogos superiores, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquenilo de cadena recta tengan de 2 a 7 átomos de carbono, y que los grupos alquenilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquinilo" empleado solo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo monovalente de cadena recta (de C_2-C_{20}) o de cadena ramificada (de C_3-C_{20}) que contiene al menos un enlace triple. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como etinilo, 1-propinilo, 1-(2-propinilo), 3-butinilo, y homólogos superiores, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquinilo de cadena recta tengan de 2 a 7 átomos de carbono, y que los grupos alquinilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquilenno" empleado solo o en combinación con otros términos, se define, aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo bivalente de cadena recta (de C_1-C_{20}) o de cadena ramificada (de C_2-C_{20}) derivado de un alcano; o un grupo hidrocarburo bivalente de cadena recta o de cadena ramificada (de C_2-C_{20}) derivado de un alqueno. Esos grupos alquilenno de hidrocarburo pueden ser totalmente saturados, o mono o poliinsaturados y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas la configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos alquilenno de hidrocarburo saturados e insaturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos bovalentes tales como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH=CH-$, vinilideno, y homólogos superiores, y isómeros y

similares. Las cadenas de alquileo preferidas tienen de 2 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente, o espiro de 3 a 10 átomos de carbono, en donde los átomos de carbono están ubicados dentro o fuera del sistema del anillo. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo cicloalquilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y homólogos, isómeros y similares.

El término "cicloalquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente, o espiro de 3 a 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, en donde los átomos de carbono están ubicados dentro o fuera del sistema del anillo. Todas las posiciones

del anillo adecuadas del grupo cicloalquenilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como ciclopropenilo, ciclopropenilmetilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo, ciclohexeniletilo, cicloheptenilo, norbornenilo, y homólogos, isómeros, y similares.

El término "cicloalquileno", empleado solo, se define aquí a menos que se indique lo contrario, como un grupo bivalente de 3 a 10 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo, monocíclico,, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente o espiro. Esos grupos cicloalquileno de hidrocarburo pueden ser totalmente saturados, o nomo o poliinsaturados y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo cicloalquileno pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquileno de hidrocarburo saturado e insaturado incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos bivalentes tales como ciclopropileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclohexenileno, trans-decahidronaftalenileno, espiro[3.3]heptenileno, y homólogos superiores, isómreso y similares.

Los términos "halo" o "halógeno" empleados solos o en combinación con otros términos, se definen aquí, a menos que se indique lo contrario, como un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "monofluoroalquilo" empleado solo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de C_1 - C_{10}) o de cadena ramificada (de C_3 - C_{10}) que contiene solamente un átomo de flúor. Ejemplos de grupos monofluoroalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, y homólogos superiores, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 1 a 6 átomos de carbono para las cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término "monofluoroalquenilo", empleado solo se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo insaturado monovalente de cadena recta (de C_2 - C_{110}) o de cadena ramificada (de C_3 - C_{10}), que contiene solamente un átomo de flúor y al menos un enlace doble. Ejemplos de grupos monofluoroalquenilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-CH=CH_2F$, $-CH_2CH=CH_2F$, $-CH=CHCH_2F$, $-C(CH_3)=CHF$ y homólogos superiores, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 2 a 7 átomos de carbono

para las cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término "perfluoroalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de C₁-C₁₀) o de cadena ramificada (de C₃-C₁₀) que contiene dos o más átomos de flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como trifluorometilo, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, and -CH(CF₃)₂, y homólogos, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 1 a 7 átomos de carbono para cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para cadenas ramificadas.

El término "arilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo carboxílico aromático de 5 a 20 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o varios anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados juntos o unidos covalentemente. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo arilo pueden estar unidas covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos arilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo,

indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftilenilo y similares. Se prefiere que el grupo arilo contenga de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo arilo, definido anteriormente aquí, sustituido adecuadamente en una posición del anillo abierto con un grupo alquilo en donde la cadena de alquilo es un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta (de C_1-C_6) o de cadena ramificada (de C_2-C_7). Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo, y homólogos, isómeros y similares.

El término "heteroarilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un sistema de anillo heterocíclico aromático de 5 a 20 átomos, que pueden ser un solo anillo (monocíclico) o varios anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados juntos o unidos covalentemente. Los anillos pueden contener de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), en donde el átomo de nitrógeno o azufre optativamente se oxidan, o el átomo de nitrógeno

optativamente se sustituye o se cuaterniza. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo heteroarilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, en forma no taxativa, heterociclos tales como furano, tiofeno, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, imidazol, N-metilimidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1-metil-1,3,4-triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzo[b,d]furano, dibenzo[b,d]tiofeno, bencimidazol, N-metilbencimidazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, pirina, pteridina, 9H-carbazol, β -carbolina y similares.

El término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo heteroarilo, definido anteriormente aquí, sustituido adecuadamente en cualquier posición del anillo abierto con un grupo alquilo, en donde la cadena de alquilo es un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta (de C₁-C₆) o de cadena ramificada (de C₂-C₇). Ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos

químicos tales como furanilmetilo, tieniletilo, indolilmetilo, y similares.

Los grupos químicos heteroarilo, definidos anteriormente aquí, también incluyen anillos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados. Ejemplos de grupos heteroarilo saturados o parcialmente saturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como azetidilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobezoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirrazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

El término "acilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un alquilo, un grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, hidrocarburo monovalente de cadena recta (de C₂-C₁₀), o de

cadena ramificada (de C_4-C_{11}); en donde el átomo de carbono, unido covalentemente unido a la estructura química definida, se oxida hacia el estado de oxidación de carbonilo. Esos grupos hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos acilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, 3,3-dimetilbutirilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, hexanoilo, hexenoilo, decanoilo, benzoilo, nicotinilo, isonicotinilo, y homólogos, isómeros, y similares.

El término "hidroxialquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo de cadena recta (de C_1-C_{10}), sustituido en el extremo con un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen grupos químicos tales como $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, y homólogos superiores.

El término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo de cadena recta (de C_1-C_{10}) o de cadena ramificada (de C_3-C_{10}) enlazado en forma covalente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoxi, etoxi,

499

isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, decanoxi, y homólogo, isómeros y similares.

Los términos "ariloxi" o "heteroariloxi" empleados solos o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos arilo o heteroarilo, definidos anteriormente aquí, que además están enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos ariloxi o heteroariloxi incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como C_6H_5O- , 4-piridilo-O-, y homólogos, isómeros y similares.

El término "carbonilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, salvo que se indique lo contrario, como un grupo de un carbono bivalente que además está enlazado a un átomo de oxígeno con un enlace doble. Un ejemplo es $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right)$.

El término "alcoxicarbonilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo alcoxi, definido aquí anteriormente, que además está enlazado a un grupo carbonilo para formar un grupo éster. Ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, decanoxycarbonilo y homólogos, isómeros y similares.

El término "alquiltio" empleado solo o en combinación con otros términos se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo de cadena recta (de C_1 - C_{10}) o de cadena ramificado (de C_3 - C_{10}) enlazado en forma covalente a un átomo de azufre. Ejemplos de grupos alquiltio incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metiltio, etiltio, isopropiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, decaniltio, y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquiltio de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono y que los grupos alquiltio ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "ariltio" o "hetaroariltio" empleados solos o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario, son grupos arilo o heteroarilo, definidos anteriormente, que además están unidos en forma covalente a un átomo de azufre. Ejemplos de grupos ariltio o heteroariltio incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como C_6H_5S- , 4-piridilo-S-, y homólogos, isómeros y similares.

Los términos "alcoxialquilo" o "alquiltioalquilo", empleados o en combinación con otros términos, son un grupo alcoxi o alquiltio, definidos aquí, que además están enlazados en forma covalente a un hidrocarburo de cadena recta (de C₁-C₁₀) no sustituido o de cadena ramificada (de C₂-C₁₀) no sustituido. Ejemplos de grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoximetilo, metiltioetilo, etiltioetilo, isopropiltiometilo, *sec*-butiltioetilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$, y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que los grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo de cadena ramificada tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

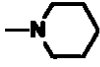
Los términos "ariloxialquilo", "hetaroariloxialquilo", "ariltioalquilo" o "hetaroariltioalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos ariloxi, hetaroariloxi, ariltio o hetaroariltio, definidos anteriormente, que además están enlazados en forma covalente a un hidrocarburo de cadena recta (de C₁-C₁₀) no sustituido o de cadena ramificada (de C₂-C₁₀) no sustituido. Ejemplos de grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}(\text{CH}_3)-$, 4-piridil-O-CH₂CH₂-, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2-$,

$C_6H_5SCH(CH_3)-$, 4-piridil-S- CH_2CH_2- y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que los grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo con un grupo alquilo, en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena recta (de C_1-C_6) no sustituida definido aquí anteriormente o un grupo cicloalquilo (de C_3-C_8) no sustituido definido anteriormente. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NH$ -ciclopentilo y homólogos y similares.

El término "dialquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo con dos grupos alquilo independientes, en donde los grupos alquilo son grupos alquilo de cadena recta (de C_1-C_6) no sustituido definidos anteriormente o grupos cicloalquilo (de C_3-C_8) no sustituidos definidos anteriormente aquí. Dos grupos pueden unirse para formar un grupo -alquileno- (de C_1-C_6) no sustituido. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, en

167
503

forma no taxativa, grupos químicos tales como $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-N$ , y homólogos y similares.

El término "alquilaminoalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo alquilamino, definido anteriormente aquí, que además está enlazado en forma covalente a un grupo alquilo de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, y homólogos, y similares.

El término "dialquilaminoalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo dialquilamino, definido anteriormente aquí, que además está enlazado en forma covalente a un grupo alquilo de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NCH_3(CH_2CH_3)$, y homólogos y similares.

Los términos "alquilaminocarbonilo" o "dialquilaminocarbonilo", empleados solos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos alquilamino o dialquilamino,

definidos anteriormente aquí, que además están enlazados en forma covalente a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NCH_3(CH_2CH_3)$, y homólogos y similares.

Cada uno de los términos precedentes (por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo) incluye formas no sustituidas, monosustituidas y polisustituidas del radical o grupo indicado. Los sustituyentes para cada tipo de grupo se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, cicloalqueno, la porción de alquilo de los anillos de arilalquilo y heteroarilalquilo, heterocíclico saturado o parcialmente saturado y grupos acilo o carbonilo, empleados solos o en combinación con otros términos, se seleccionan del grupo formado por $-R'$, OR' , $=O$, $-NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OC(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, ciano, y nitro; en donde R' o R'' son cada uno, independientemente, hidrógeno, grupos alquilo (de C_1-C_6) no sustituido, cicloalquilo (de C_3-C_7) no sustituido, arilo, aril-

~~168~~
505

alquilo (de C₁-C₃), ariloxi-alquilo (de C₁-C₃), ariltio-alquilo (de C₁-C₃), heteroarilo, heteroaril-alquilo (de C₁-C₃), heteroariloxi-alquilo (de C₁-C₃), o heteroariltio-alquilo (de C₁-C₃); o si optativamente se toman juntos pueden unirse a un grupo -alquilen- para formar un anillo.

Los grupos arilo o heteroarilo, empleados solos o en combinación con otros términos, pueden ser optativamente mono, di o trisustituidos con sustituyentes que se seleccionan del grupo formado por -R', -OR', -SR', -C(O)R', -CO₂R', -alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR'R'', alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, -S(O)R', -S(O)₂R', -SO₃R', -S(O)₂NR'R'', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', y -S(O)₂R'; en donde R' o R'' son cada uno, independientemente, hidrógeno, grupos alquilo (de C₁-C₆), cicloalquilo (de C₃-C₇), arilo, aril-alquilo (de C₁-C₃), ariloxi-alquilo (de C₁-C₃), ariltio-alquilo (de C₁-C₃), heteroarilo, heteroaril-alquilo (de C₁-C₃), heteroariloxi-alquilo (de C₁-C₃), o heteroariltio-alquilo (de C₁-C₃); o si se toman juntos pueden unirse a un grupo -alquilen- para formar un anillo.

Una prodroga se define como un compuesto que puede convertirse in vivo mediante el metabolismo enzimático o no enzimático in vivo (por ejemplo hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II); en donde R_{13} o R_{32} , respectivamente es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo asimétrico, y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, que por lo tanto pueden dar origen a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Si bien se muestra con respecto a la composición estereoquímica de la Fórmula (I) o (II), la presente invención incluye esos isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como estereoisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos conocidos para los expertos en el arte, e incluyen, en forma no taxativa, la formación de sales diasteroméricas, la resolución cinética, y la síntesis asimétrica. Se entiende también que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles, y mezclas de ellos, que pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos de separación comunes conocidos para los expertos en el arte e

111
507

incluyen, en forma no taxativa, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, y cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Los compuestos de la presente invención pueden contener isótopos de átomos con fines de diagnóstico, terapéuticos, o metabólicos. Esos isótopos pueden o ser o no radioactivos.

Los compuestos de esta invención incluyen racematos, enantiómeros, isómeros geométricos, o prodrogas de los compuestos que muestran las fórmulas (I) o (II).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) con un grupo ácido pueden formarse a partir de bases orgánicas o inorgánicas. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio; o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialkuilamina inferior, por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina o una mono, di o trihidroxi-alkuilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además se pueden formar sales internas. En forma similar, cuando un compuesto de la presente

invención contiene un grupo básico, se pueden formar sales a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo se pueden formar sales a partir de ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, alcanforsulfónico, y ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos similares.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "que proporciona" con respecto a un compuesto o una sustancia abarcada por esta invención, significa administrar directamente ese compuesto o sustancia, o administrar una prodroga, un derivado, o un análogo que forma la cantidad eficaz del compuesto o la sustancia dentro del cuerpo. Esta invención también incluye proporcionar los compuestos de esta invención para tratar los estados de enfermedad que se revelan aquí que los compuestos son útiles para tratar.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en donde:

(A) el compuesto es de la fórmula (II),

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

173
509

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos de (A) en donde:

(B) R_{32} es hidrógeno,

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos de (B) en donde:

(C) R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , y R_{35} son cada uno independientemente hidrógeno, R_{17} , aril- R_{16} - R_{17} -Y- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, halógeno, -OR, -COR, o $-CO_2R$;

R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente hidrógeno o R_{17} ;

R_{16} es -alquilen-;

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

R es hidrógeno o alquilo;

en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos en donde:

(D) el compuesto tiene la fórmula (I),

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

~~177~~
510

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos de (D) en donde:

(E) R_{13} es hidrógeno,

en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos de (E) en donde:

(F) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , y R_{15} son cada uno independientemente, hidrógeno, R_{17} , aril- R_{16} -, R_{17} -X- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, halógeno, -OR, -COR, o $-CO_2R$;

R_5 , y R_6 , son cada uno independientemente, hidrógeno o R_{17} ;

R_{16} es -alquileno-;

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

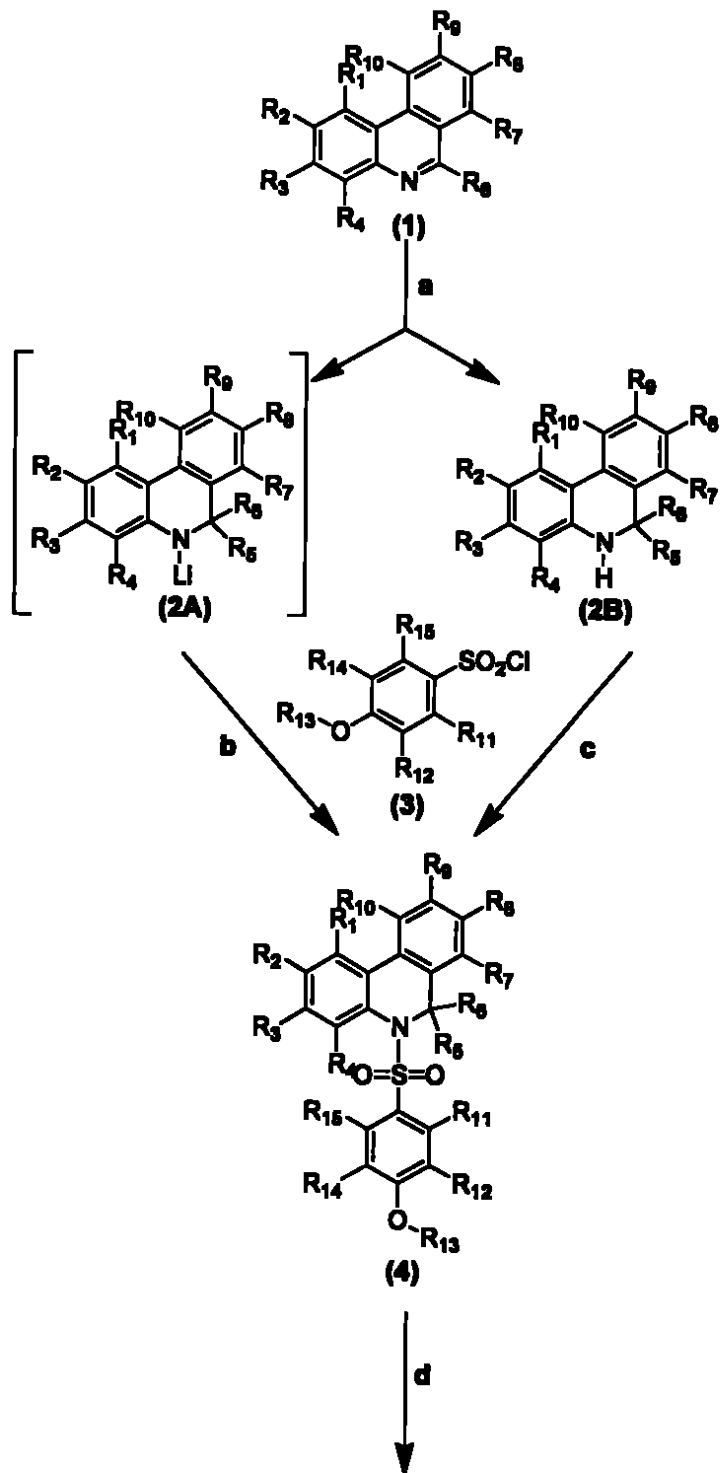
R es hidrógeno o alquilo;

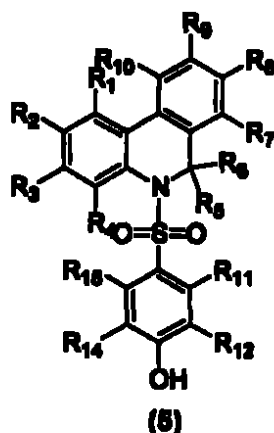
en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía o compuestos intermedios fáciles de preparar, empleando métodos sintéticos y procedimientos comunes conocidos para los expertos en el arte. Los métodos sintéticos y procedimientos comunes para la

preparación de moléculas orgánicas y transformaciones o manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente a partir de la bibliografía científica relevante o a partir de textos comunes del campo. Aunque no se limita a una o varias fuentes cualquiera, los textos clásicos tales como Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999 son textos de referencia útiles y reconocidos de la síntesis orgánica conocidos para los expertos en el arte. Los siguientes esquemas sintéticos ilustran, pero no limitan, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II). Un ejemplo de procedimiento general para la preparación de componentes de esas dihidrofenantridinas polisustituídas se muestra en los siguientes esquemas:

Esquema I





a. R_5Li , solvente éter, $-78^\circ C$ a temperatura ambiente; b. (3) a $-78^\circ C$ a temperatura ambiente; c. (3), piridina, $80^\circ C$; d, Cuando R_{13} es metilo: BBr_3 , ciclohexeno, cloruro de metileno, 2 - 24 horas, o cuando OR_{13} es carbonato: 1N NaOH, metanol (1:1), $75^\circ C$, 12 horas.

En el esquema I, paso a, una fenantridina sustituida adecuadamente (1), comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para preparación de esas fenantridinas, que incluyen los esquemas que se describen a continuación; en donde R_1 a R_{10} definidos anteriormente aquí, reaccionan con un reactivo R_5-Li , comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la formación de reactivos de litio, en solvente adecuado, tal como éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, o similares, a temperaturas de entre $-78^\circ C$ y la

temperatura ambiente. La sal de amida de litio (2A) reacciona in situ con un cloruro de sulfonilo sustituido adecuadamente (3), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos cloruros de sulfonilo, que incluyen los esquemas VII, VIII, IX, X y XI que se describen a continuación, y ejemplificados en la sección experimental a temperaturas de entre -78°C y la temperatura ambiente. Alternativamente, la dihidrofenantridina sustituida adecuadamente (2B) puede aislarse y reaccionar en un paso separado con un cloruro de sulfonilo adecuado (3), como se describió anteriormente, en un solvente no reactivo, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o generalmente diclorometano y similares, a temperaturas de entre -78°C y la temperatura ambiente.

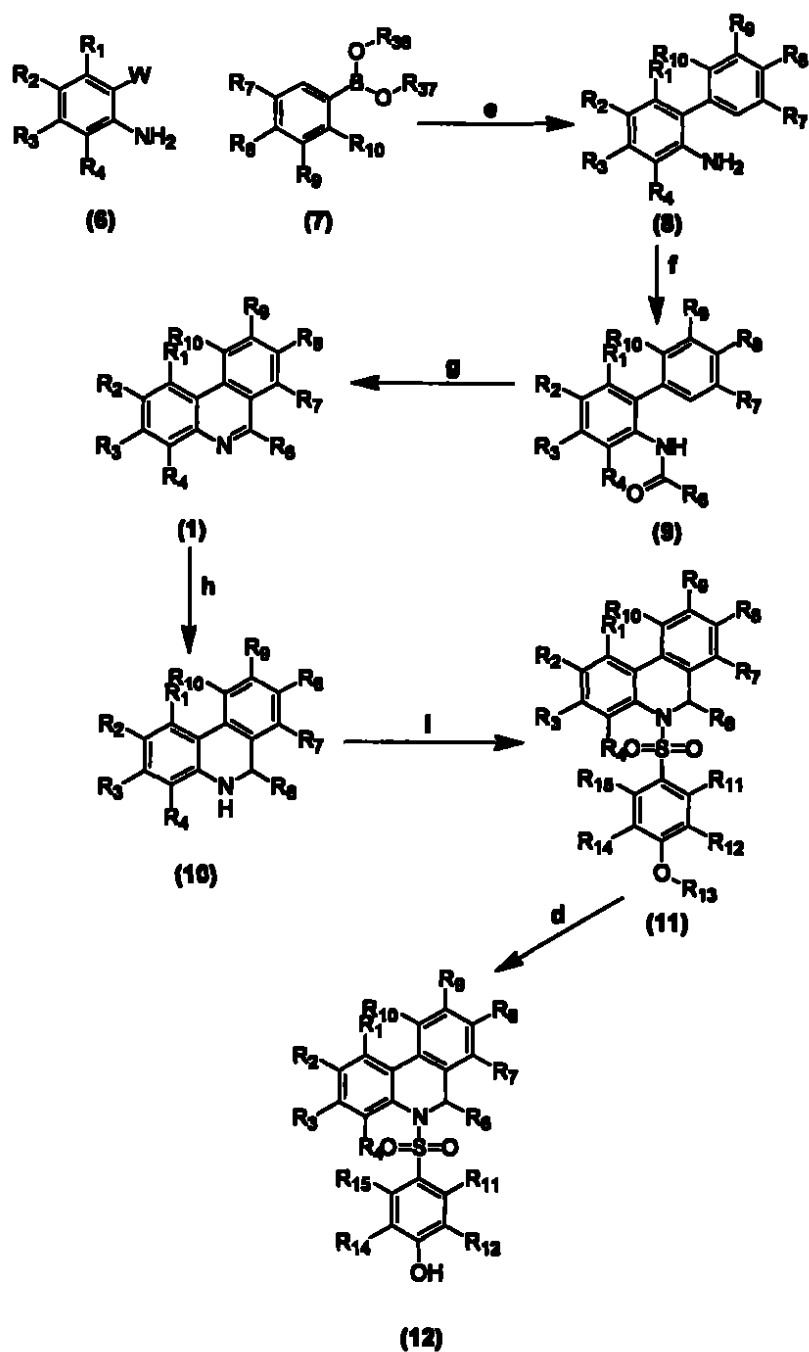
Un éter metílico (4); en donde R_{13} es un grupo metilo, se puede desmetilar en el paso d hacia el fenol correspondiente (5) poniendo en contacto (4) con tribromuro de boro en la presencia de un exceso de olefina o cicloolefina, tal como ciclohexeno, que actúa como un depurador de bromo y bromuro de hidrógeno, en un solvente halogenado adecuadamente tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares. Alternativamente, el éter de metilo (4) puede desmetilarse al fenol (5) poniendo en contacto (4) con tricloruro de boro, en

la presencia de yoduros de amonio cuaternarios, tales como yoduro de tetrabutilamonio, en un solvente halogenado adecuadamente, tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, a temperaturas de entre -78°C y la temperatura ambiente durante dos a veinticuatro horas.

Si R_{13} es un grupo protector benzoilo o difenilmetilo, la remoción mediante técnicas de hidrogenólisis compatibles adecuadamente, conocidas en la bibliografía para efectuar esas transformaciones, tales como hidrógeno y 5% de catalizadores de paladio sobre carbono dan el fenol deseado (5).

Si $-\text{OR}_{13}$ es un grupo carbonato, el tratamiento de (4) con una solución de hidróxido de sodio 1N en metanol generalmente a una temperatura de 40°C a 75°C , durante un periodo de tiempo, generalmente de doce horas, remueve el grupo protector para dar el fenol deseado (5).

Esquema II



e. $Pd(dppf)Cl_2$, 5% en moles, THF, NaOH 5N, 23°C-70°C, 6-12 horas; f. R_6COCl o $(R_6CO)_2O$, CH_2Cl_2 , 2-12 horas; g. $POCl_3$, acetonitrilo, 85°C, 3 horas, o ácido polifosfórico, 120°C, 24-48 horas; h. $NaBH_4$ (8 equivalentes), ácido

181
S17

trifluoroacético (2 equivalentes), THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3), trietilamina, CH_2Cl_2 , 4-48 horas; o (3), piridina, 80°C ; d. Cuando R_{13} es metilo: BBr_3 , ciclohexeno, diclorometano, 2-24 horas, o cuando OR_{13} es carbonato: NaOH 1N, metanol (1:1), 75°C , 12 horas.

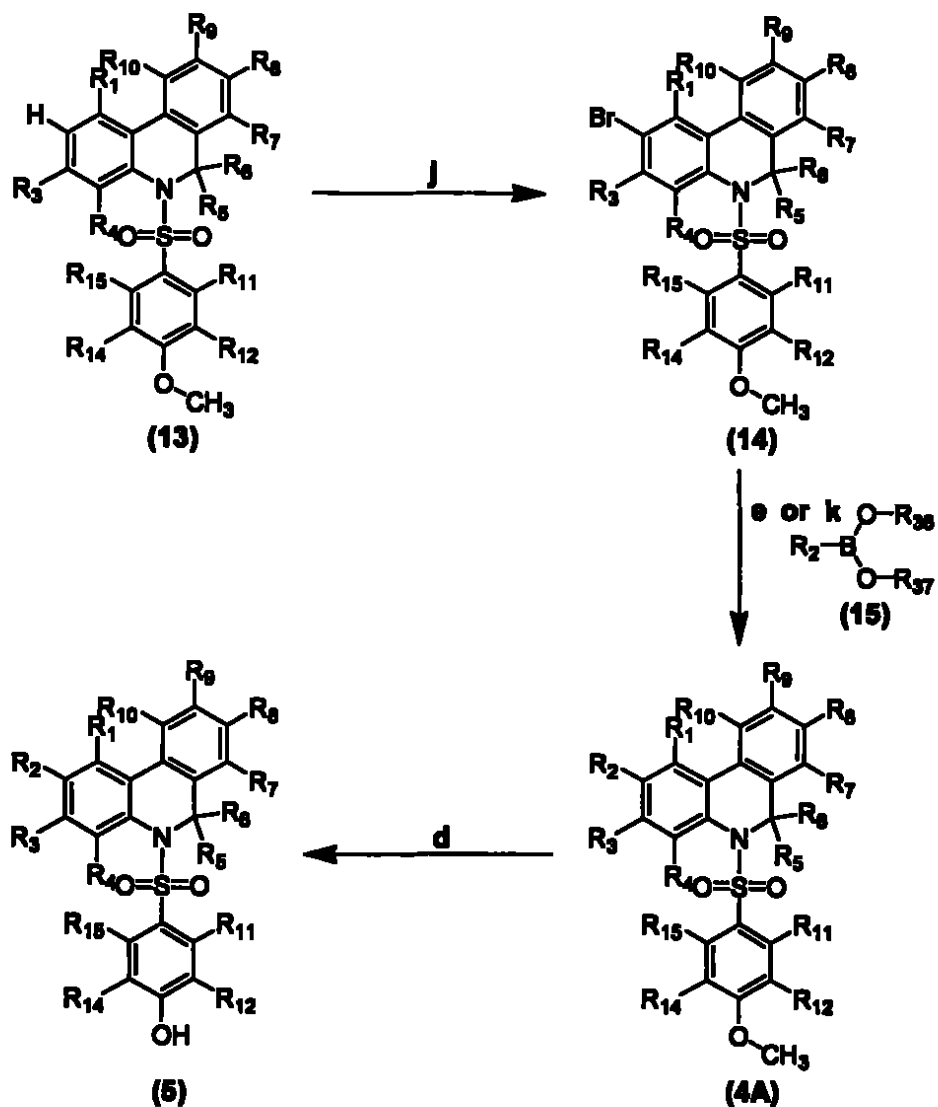
En el Esquema II, paso e, una haloanilina adecuadamente sustituida (6); en donde W es un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo triflato ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esas haloanilinas o triflatos, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde R_1 a R_4 son lo definido aquí anteriormente, reacciona con un ácido fenilborónico o éster sustituido adecuadamente (7), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos ácidos fenilborónicos; en donde R_7 a R_{10} son lo definido anteriormente aquí, y R_{36} y R_{37} son independientemente hidrógeno o grupos alquilo de cadena recta inferior (de $\text{C}_1\text{-C}_4$) o de cadena ramificada (de $\text{C}_3\text{-C}_6$), tales como metilo, etilo e isopropilo, o donde R_{36} y R_{37} se toman juntos, un grupo pinacol, en la presencia de un catalizador de acoplamiento. La bifenilanilina (8) reacciona en el paso f con un cloruro de ácido o anhídrido, en donde R_6 es lo definido

anteriormente, en un solvente adecuado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, optativamente en la presencia de un depurador de ácido tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o carbonato de potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador de acilación conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a una temperatura de -20°C a la temperatura ambiente durante varias horas. En el paso g, el tratamiento de la bifenilamina acilada (9) con oxicloruro de fósforo en acetonitrilo a 85°C generalmente durante tres horas o el tratamiento con ácido polifosfórico (puro) a 120°C generalmente durante 24-48 horas dio la fenantridina (1). La fenantridina (1) puede reducirse en el paso h a la dihidrofenantridina correspondiente (10) con diferentes agentes reductores, tales como borohidruro de sodio en la presencia de un promotor o catalizador de ácido tal como ácido acético, o ácido trifluoroacético, y similares, y en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura elevada durante ocho a dieciséis horas. La dihidrofenantridina (10) puede ser conocida también en la bibliografía, o prepararse de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para preparar las dihidrofenantridinas mencionadas. La dihidrofenantridina (10) puede sulfonarse a la sulfonamida (11) poniendo en contacto (10) con un cloruro de sulfonilo (3) en la presencia de un depurador de ácido tal

como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina, y similares, en un solvente adecuado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano de 4 a 48 horas a temperatura ambiente. Alternativamente, la dihidrofenantridina (10) el cloruro de sulfonilo (3) pueden calentarse a 80°C en piridina durante varias horas para dar la sulfonamida (11). El fenol protegido puede desprotegerse al fenol (12) como se describió previamente en el paso d.

520

Esquema III



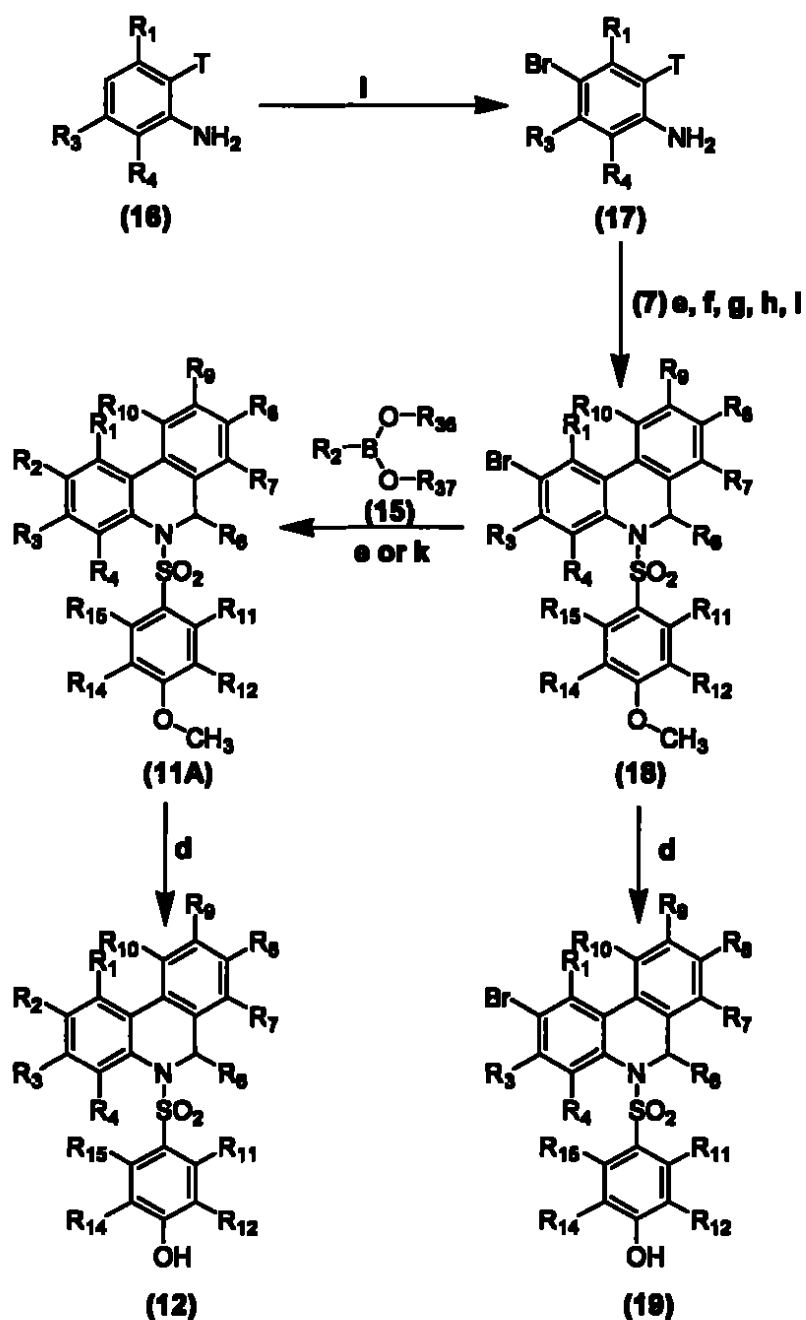
j. Bromo en exceso agregado durante 7 horas, ácido acético, 50°C; e. $Pd(dppf)Cl_2$, 5% en moles, THF, NaOH 5N, 23°C-70°C, 6-12 horas. o k. tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), 15% en moles, $R_2-B(OR_{36})(OR_{37})$ (2 equivalentes) (15), Na_2CO_3 2M (3 equivalentes), 1,4-dioxano, 100°C, 1-6 horas; d. BBr_3 ,

ciclohexeno, diclorometano, -30°C a temperatura ambiente, 2-24 horas.

En el esquema III, la sulfonamida (13) puede bromarse en el paso j con bromo en exceso en ácido acético glacial a 50°C para dar (14), seguido por la reacción de Suzuki en los pasos e o k con (15); en donde R_2 es lo definido aquí anteriormente, en la presencia de 1%-10% de un catalizador de acoplamiento, tal como un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) en tetrahidrofurano con dos equivalentes de una solución de hidróxido de sodio 5 N a temperatura ambiente hasta 70°C durante 6-12 horas para dar (4A). Alternativamente, (14) puede reaccionar con dos equivalentes de (15) en la presencia de 1%-15% de un catalizador de acoplamiento, tal como tetrakis(trifenilfosfino)paldio (0) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M en 1,4 dioxano a 100°C durante 1-6 horas. El fenol protegido (4A) puede desprotegerse al fenol (5) como se describió anteriormente en el paso d.

136
522

Esquema IV



1. KBr (1,2 equivalente), $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4 H_2O$ (1% en moles), perborato de sodio (1,1 equivalente); e. $Pd(dppf)Cl_2$, 5% en moles, THF, NaOH 5N, $23^\circ C - 70^\circ C$, 6-12 horas, o k. tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), 15% en moles, R_2-

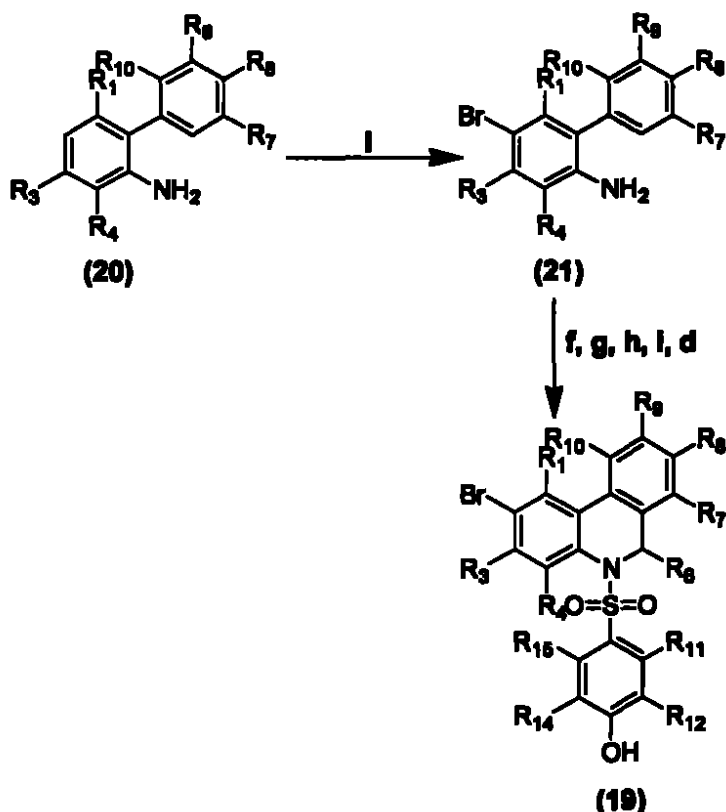
B(OR₃₆)(OR₃₇) (2 equivalentes) (15), Na₂CO₃ 2M (3 equivalentes), 1,4-dioxano, 100°C, 1-6 horas; f. R₆COCl o (R₆CO)₂O, CH₂Cl₂, 2-12 horas; g. POCl₃, acetonitrilo, 85°C, 3 horas, o ácido polifosfórico, 120°C, 24-48 horas; h. NaBH₄ (8 equivalentes), ácido trifluoroacético (2 equivalentes), THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3B) (Esquema VII), trietilamina, CH₂Cl₂, 4-48 hors; o (3B) (Esquema VII), piridina, 80°C; d. BBr₃, ciclohexeno, diclorometano, 2-24 horas.

En el Esquema IV, paso 1, una anilina sustituida adecuadamente (16) en donde T es un átomo de yodo, o un grupo triflato (-OSO₂CF₃), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esas haloanilinas o triflatos, que incluyen procedimientos ejemplificados en 1 sección experimental de esta solicitud; en donde R₁, R₃ y R₄ son lo definido aquí anteriormente, reacciona con bromuro de potasio, molibdato de amonio tetrahidratado y perborato de sodio en ácido acético glacial a temperatura ambiente durante tres horas para dar la 4-bromoanilina correspondiente (17). El acoplamiento de la haloanilina (17) con un ácido fenilborónico (7) definido aquí anteriormente, de acuerdo con los pasos descritos previamente e, f, g, h, i da la 2-bromo dihidrofenantridinosulfonamida (18). Un nuevo acoplamiento de

138
524

(18) con el ácido borónico o éster (15) definido aquí anteriormente, de acuerdo con los pasos descritos previamente e o k da la dihidrofenantridinosulfonamida R_2 -sustituida (11A). Los fenoles protegidos (11A) o (18) pueden desprotegerse hacia los fenoles (12) o (18) correspondientes como se describió previamente para el paso d.

Esquema V

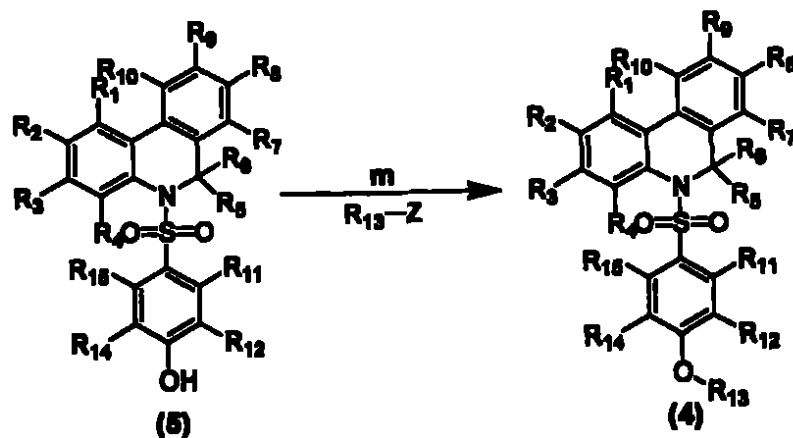


1. KBr (1,2 equivalentes), $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4 H_2O$ (1% en moles), perborato de sodio (1,1 equivalente); f. R_5COCl o $(R_5CO)_2O$, CH_2Cl_2 , 2-12 horas; g. $POCl_3$, acetonitrilo, $85^\circ C$, 3 horas, o ácido polifosfórico, $120^\circ C$, 24-48 horas; h. $NaBH_4$ (8 equivalentes), ácido trifluoroacético (2 equivalentes),

THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3B), trietilamina, CH_2Cl_2 , 4-48 horas; o (3B) (Esquema VII), piridina, 80°C ; d. BBr_3 , ciclohexeno, diclorometano, 2-24 horas.

Como una alternativa al esquema IV, se puede emplear el esquema V en donde la bifenilamina preformada (20) se broma de acuerdo con el paso 1 descrito previamente, seguido por los pasos previamente descritos f, g, h, i y optativamente d para dar el fenol protegido (18) o el fenol desprotegido (19).

Esquema VI



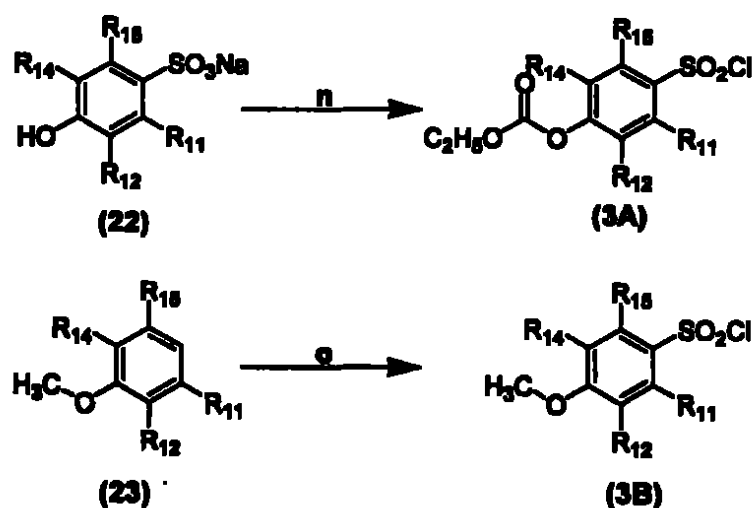
m. $\text{R}_{13}\text{-Z}$, base, solvente

Una prodroga es un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) que puede facilitar la absorción, inhibir o facilitar el metabolismo, afectar la distribución, o alterar la excreción del agente farmacéuticamente activo. Una prodroga puede

convertirse en la especie farmacéutica activa mediante transformaciones hidrolíticas, enzimáticas o metabólicas. En el Esquema VI, el fenol (5) deseado puede protegerse mediante la alquilación o acilación del fenol (5) para preparar (4). Esto puede tener el propósito de una nueva elaboración sintética, o con el motivo de preparar prodrogas, metabolitos, o conjugados de (5). En consecuencia, $R_{13}-Z$ en donde R_{13} es lo definido anteriormente y Z es un grupo saliente, tal como en forma no taxativa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) o anhídrido, o un grupo hidroxí (tal como la composición química de Mitsunobu), reacciona en condiciones de alquilación o acilación con (5), optativamente en la presencia de una base, tal como en forma no taxativa, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, trifenilfosfina o carbonato de potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a una temperatura de -78°C a 80°C durante varias horas para dar el fenol protegido (4).

527

Esquema VII

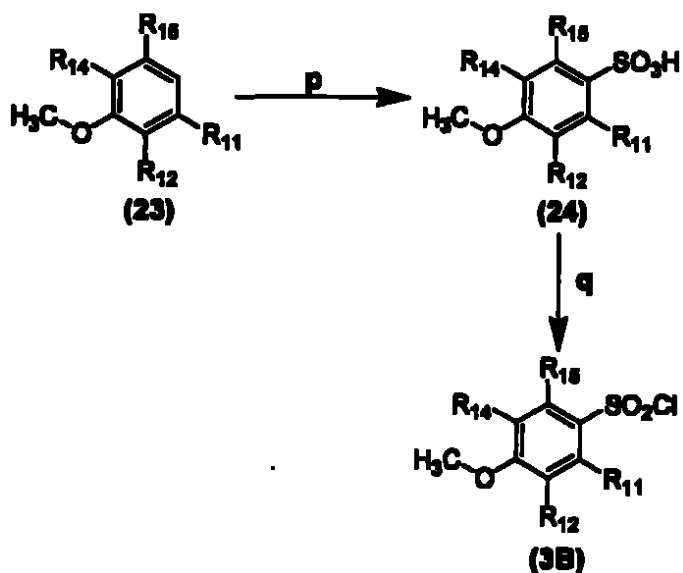


n. a. NaOH, cloroformato de etilo, agua, 12 horas, b. dimetilformamida, cloruro de tionilo, tolueno, 100°C, 12 horas; o. Ácido clorosulfónico (2 equivalentes), 0°C hasta temperatura ambiente, 12 horas.

En el esquema VII, paso n, un ácido sulfónico sustituido adecuadamente (22), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos ácidos sulfónicos, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde R_{11} , R_{12} , R_{14} y R_{15} son lo definido anteriormente aquí, reacciona con una base tal como hidróxido de sodio o potasio y un cloroformato de alquilo en agua durante hasta 12 horas, seguido por cloruro de tionilo

en un hidrocarburo aromático tal como tolueno hasta 100°C durante hasta 12 horas para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente (3A). Alternativamente, en el esquema VI, paso o, un anisol sustituido adecuadamente (23), disponible comercialmente, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de los anisoles mencionados, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde R_{11} , R_{12} , R_{14} y R_{15} son los definidos anteriormente, reaccionan con dos equivalentes de ácido clorosulfónico a 0°C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante hasta 12 horas para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente (3B). Las estructuras (3A) y (3B) son realizaciones específicas de la estructura (3) y pueden sustituirse por el (3) más general en los esquemas donde corresponda.

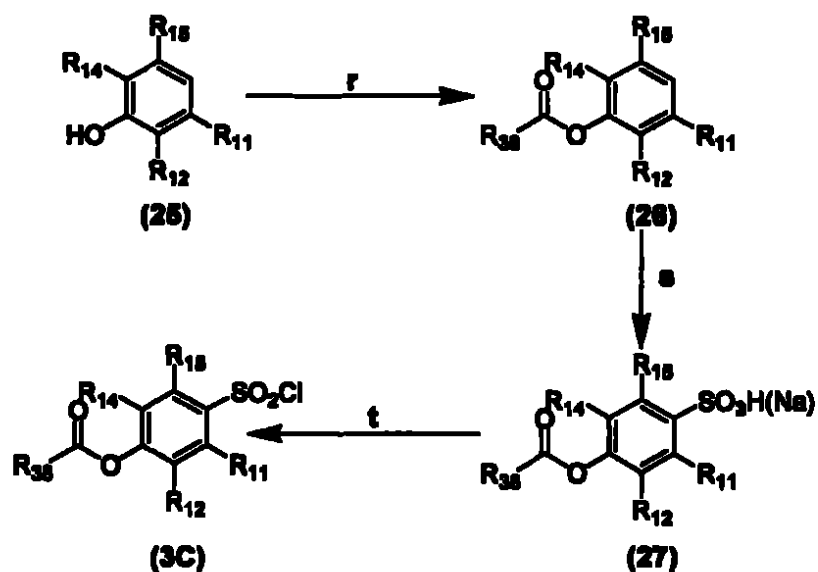
Esquema VIII



p. H₂SO₄, 20% SO₃, 100°C; q. PCl₅ o dimetilformamida, cloruro de tionilo, toluene, 100°C.

En forma similar, en el esquema VIII, paso p, el anisol (23) reacciona con un complejo de ácido sulfúrico concentrado y 20% de trióxido de azufre a 100°C, seguido en el paso q por pentacloruro de fósforo o dimetilformamida y cloruro de tionilo en un hidrocarburo aromático tal como tolueno a 100°C para dar también (3B).

Esquema IX



r. $R_{38}-CO_2H$, anhídrido trifluoroacético, ácido trifluoroacético, $0^\circ C-5^\circ C$; s. a. óleo (18%-24%), anhídrido trifluoroacético (2 equivalentes), ácido trifluoroacético, $0^\circ C-5^\circ C$, b. Na_2CO_3 , agua (para la formación de sales); t. dimetilformamida, cloruro de tionilo, tolueno, $100^\circ C$, 12 horas.

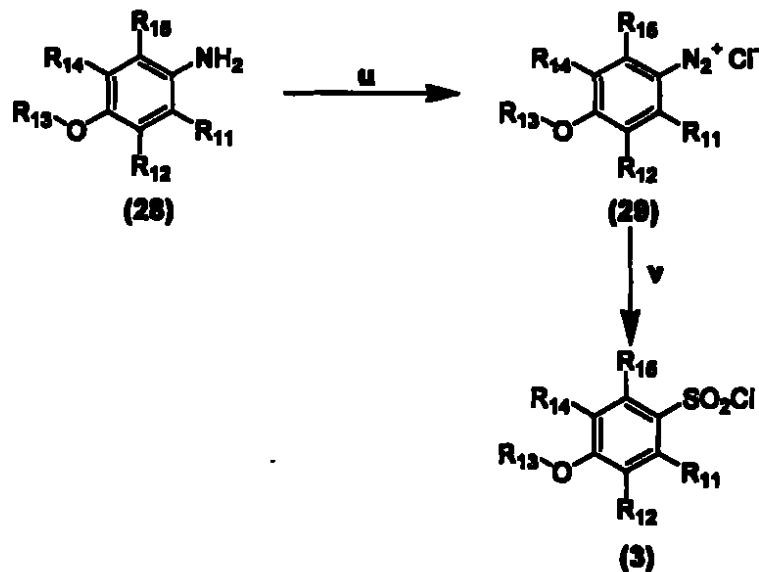
En el esquema IX, paso r, un fenol sustituido adecuadamente (25), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos fenoles, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} son lo definido anteriormente, reacciona con un ácido orgánico, $R_{38}-CO_2H$; en donde R_{38} es R definido anteriormente o $R_{17}-X-R_{18}$ -, y anhídrido

195
531

trifluoroacético o ácido trifluoroacético a una temperatura de 0°C a 5°C para dar el (26) correspondiente. El tratamiento de (26) en el paso s con óleo (18%-24%) y anhídrido trifluoroacético (2 equivalentes) en ácido trifluoroacético a una temperatura de 0°C a 5°C, seguido optativamente por carbonato de sodio o potasio en agua, da el ácido sulfónico libre o su sal de sodio o potasio (27) correspondiente. El tratamiento de (27) en el paso t con dimetilformamida y cloruro de tionilo en un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno hasta 100°C durante hasta 12 horas da el cloruro de sulfonilo acilado (3C). El grupo acilado (3C) es una realización específica de la estructura (3) y puede sustituirse por el (3) más general cuando corresponda para formar fenoles protegidos y prodrogas de acuerdo con la Fórmula (I).

166
532

Esquema X



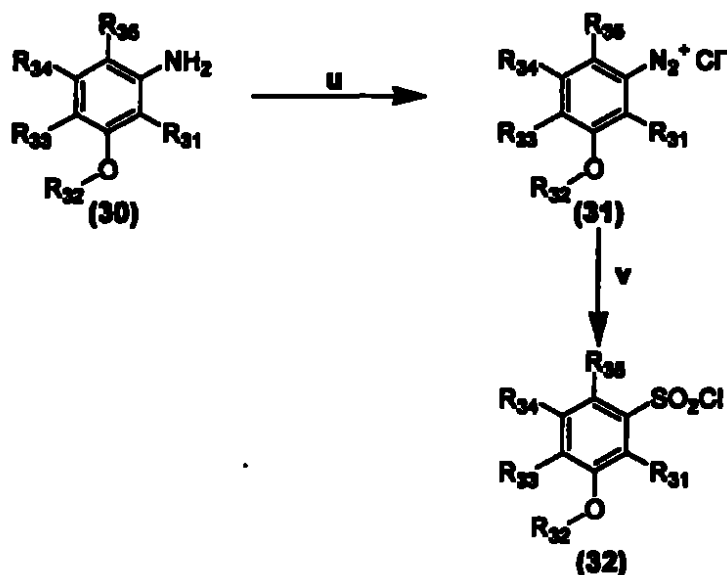
u. NaNO_2 , HCl , -10°C ; v. dióxido de azufre, cloruro de cobre (I), ácido acético, HCl , $-10^\circ\text{C} - +10^\circ\text{C}$.

En el esquema X, paso u, una para-anisidina sustituida adecuadamente (28) comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esas para-anisidinas, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} son lo definido aquí anteriormente, reacciona con nitrito de sodio y ácido clorhídrico a -10°C para formar la sal de diazonio (29) correspondiente. El tratamiento de (29) en el paso v con dióxido de azufre y cloruro de cobre (I) en ácido

533

acético y ácido clorhídrico a una temperatura de -10°C a $+10^{\circ}\text{C}$ da el cloruro de sulfonilo (3) correspondiente.

Esquema XI

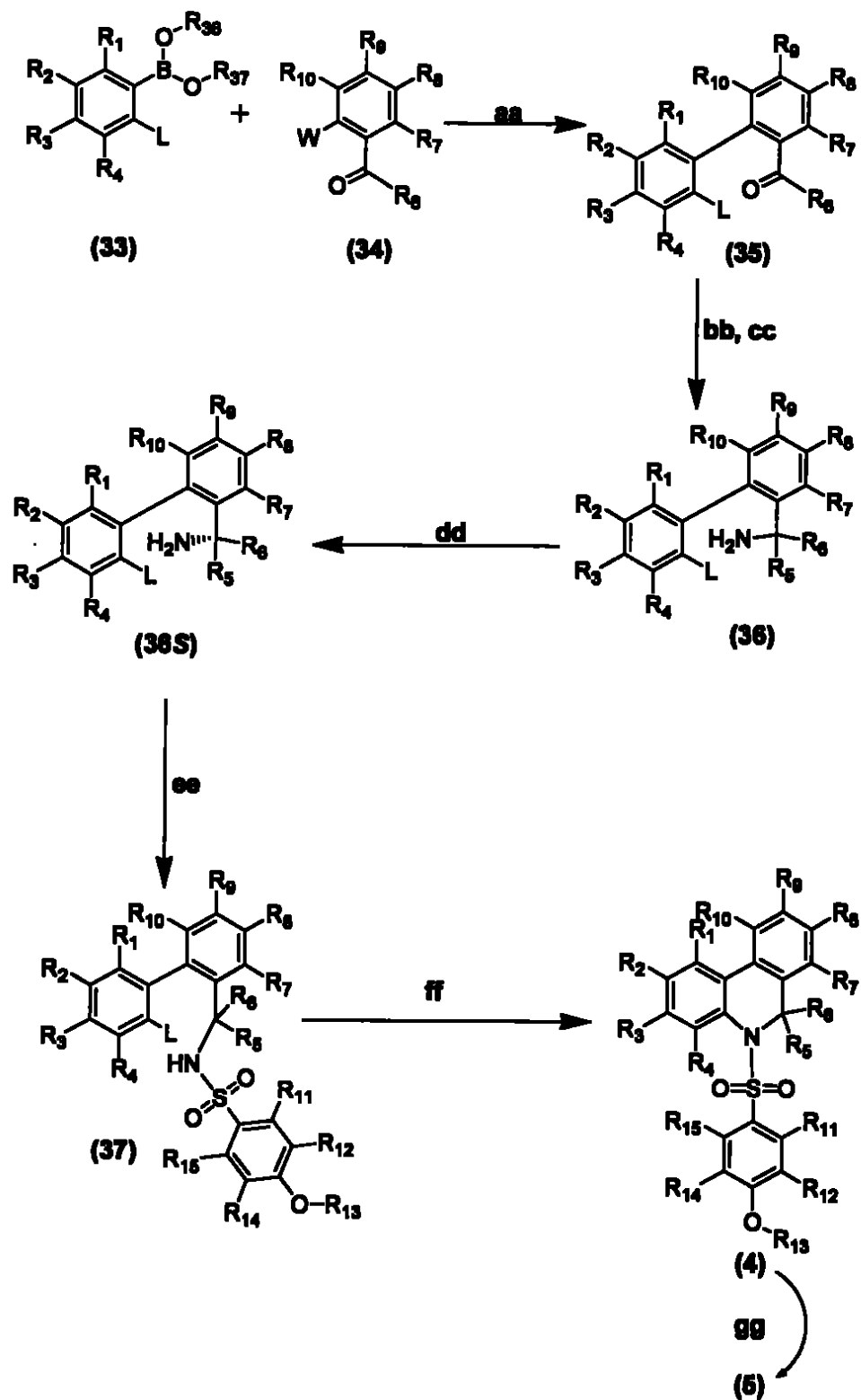


u. NaNO_2 , HCl , -10°C ; v. dióxido de azufre, cloruro de cobre (I), ácido acético, HCl , -10°C a $+10^{\circ}\text{C}$

En forma análoga, los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse después de que todos los esquemas precedentes con los materiales iniciales sustituidos apropiadamente y reactivos. En particular, siguiendo nuevamente los pasos u y v en el esquema XI, una meta-anisidina adecuadamente sustituida (30) comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de las meta-anisidinas mencionadas, que

incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud, en donde R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} y R_{35} son los definidos aquí anteriormente, reacciona con nitrito de sodio y ácido clorhídrico a -10°C para formar la sal de diazonio (31) correspondiente. El tratamiento de (31) en el paso v con dióxido de azufre y cloruro de cobre (I) en ácido acético y ácido clorhídrico a una temperatura de -10°C a $+10^{\circ}\text{C}$ da el cloruro de sulfonilo (32) correspondiente. El cloruro de sulfonilo (32) puede sustituirse con el cloruro de sulfonilo (3) en cualquier esquema para dar los fenoles meta-sustituidos o fenoles protegidos correspondientes de la Fórmula (II).

Esquema XII



536-200

aa. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , bromuro de tetrabutilamonio, THF, 60°C , 2 - 12h; bb. NH_4OAc , MeOH, 60°C ; cc. Cuando R_5 es hidrógeno, NaCNBH_3 , MeOH, 60°C , 12h; dd. (R)-(+)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano, 2-butanona; ee. (3) o (32) en donde R_{13} o R_{32} es metilo: trietilamina, CH_2Cl_2 , 2 - 12h; ff. K_2CO_3 , DMF, 100°C , 12h; gg. Cuando R_{13} o R_{32} es metilo: BBR_3 , ciclohexeno, diclorometano, 2 - 24h.

En el Esquema XII, paso aa, un ácido arilborónico o éster sustituido adecuadamente (33), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de los ácidos arilborónicos o ésteres mencionados, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde L es un átomo de flúor o cloro, R_1 a R_4 y R_{36} y R_{37} son lo definido aquí anteriormente, en la presencia de un catalizador de acoplamiento, reacciona con una alquil aril cetona sustituida adecuadamente (34), comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de las alquil aril cetonas mencionadas, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde W y R_6 a R_{10} son lo

537 201

definido aquí anteriormente. La bifenilcetona (35) reacciona en el paso bb con una fuente de amonio, tal como cloruro de amonio o acetato de amonio, y similares, que están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, en un solvente adecuado tal como metanol, tolueno, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano y similares, optativamente en la presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, seguido en un segundo paso cc por la reducción del compuesto intermedio imina con una fuente de hidruro aceptable, tal como cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, o hidruro de diisobutilaluminio, o similares. El compuesto intermedio imina puede aislarse o no aislarse. La base del conjugado de un R_3 nucleófilo adecuado tal como metillitio, terc-butillitio y similares, puede sustituirse con la fuente de hidruro para dar una bifenilamina terciaria como el producto del paso cc. La bifenilamina (36) puede separarse en sus respectivos enantiómeros (36S) y (36R) sometiendo (36) a una separación quiral analítica, una resolución enzimática o química, o una síntesis enantioespecífica a de novo de (36S) o (36R) de acuerdo con métodos conocidos y establecidos en la bibliografía para la síntesis enantioespecífica de las aminas bencílicas. La resolución química del paso dd se lleva a cabo empleando un ácido quiral adecuado, comercialmente disponible o conocido en

202
538

la bibliografía, de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la resolución de amins bencílicas. La bifenilamina, como el racemato o enantioméricamente pura, luego reacciona en el paso ee con (3) o (32) o un anhídrido, en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, optativamente en la presencia de un depurador de ácido tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o carbonato de potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador de acilación conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a -20°C hasta temperatura ambiente durante varias horas. En el paso ff, el tratamiento de la sulfonamida (37) con carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 100°C durante 24-48 horas da la fenantridina (4), u optativamente se puede calentar una solución con irradiación de microondas generalmente durante siete a diez minutos en solventes adecuados que conducen a reacciones asistidas por microondas. El fenol protegido puede desprotegerse en el paso gg al fenol (5) que se describió previamente.

Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y en consecuencia son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca

congestiva, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes tipo II, osteoartritis, asma y cualquier otra enfermedad autoinmune en humanos u otros mamíferos que comprende administrar a un humano u otro mamífero una cantidad eficaz antiinflamatoria de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos representativos de esta invención se evaluaron en los siguientes procedimientos de ensayo farmacológicos comunes que demostraron la actividad antiinflamatoria para los compuestos de esta invención. Los procedimientos de ensayo usados y los resultados obtenidos se describen previamente a continuación.

Procedimientos de Ensayo:

a) Células

Matraces T-175 de 100% células HAECT-1 confluyentes (células endoteliales aórticas humanas inmortalizadas) se lavaron con 8 ml de HBSS (solución salina con tampón HEPES) y se infectaron durante cuatro horas con 6 ml de una dilución 1:10 del virus Ad5-wt-hER α (un vector de transfección de adenovirus que media la expresión de ER α humano impulsada por el promotor de CMV) en un medio Basal de Células Endoteliales sin rojo de fenol

204
540

(Clonetics, San Diego, California, Catálogo N° CC-3129) que contiene 0,25% de albúmina de suero bovino (EBM-BSA). Después de cuatro horas las células se lavaron con EBM-BSA y se incubaron toda la noche en el mismo medio. Después de la incubación durante toda la noche, las células se lavaron con EBM-BSA y se infectaron durante 2 horas con 6 ml de una dilución 1:10 de Ad5-3x(NFκB). El virus de Luc (vector de expresión de luciferasa de Adenovirus impulsado por 3 repeticiones del sitio 5' de MHC NFκB al promotor de timidina cinasa) en EBM-BSA. Después de dos horas, las células se lavaron y se incubaron a 34°C durante 1 hora. Las células se luego se lavaron, se tripsinizaron, se contaron y se resuspendieron en 95% FBS/5% sulfóxido de dimetilo a una concentración de 4×10^6 células/ml, se congelaron como alícuotas de 1 ml o 5 ml en crio-frascos y se almacenaron a -150°C. Las células control (sin infección con ER) se procesaron como anteriormente sin infección con el virus AD5-wt-hERα.

Procedimiento de Ensayo de IL-6 y Creatina Cinasa (CK)

Células HAECT-1 infectadas con ERα o células control se deritieron, se diluyeron 42x en EBM-BSA caliente, se colocaron en placas de 96 receptáculos a 0,1 ml/receptáculo y se incubaron durante 4 horas a 34°C. Los compuestos del ensayo

se agregaron a las células como materiales 2x en EBM-BSA que contienen 2 ng/ml de IL-1 β (R&D Systems) y las placas de 96 receptáculos se devolvieron al incubador (34°C). Después de 15-20 horas, alícuotas de 100 μ l de medios se removieron de las células y se ensayó su contenido de IL-6 usando un Estuche de ELISA de IL-6 humana BioSource. Las células posteriormente se lavaron con 300 μ l de solución salina con tampón de fosfato de Dulbecco y se lisaron en 50 μ l del Reactivo de Lisis de Cultivo de Células (Promega). Se determinó luciferasa en un Luminómetro Wallac Victor² (Gaithersburg, MD) usando 10 μ l de lisado y mezclando con 100 μ l del reactivo de Ensayo de Luciferasa Promega. Se determinó creatina cinasa a partir del índice de aumento en A₃₄₀ después de agregar 100 μ l del reactivo de ensayo de CC (Sigma, cat. N° 47-10) al resto del lisado de células.

Análisis de Datos

Para los cálculos de IC₅₀ y EC₅₀, los valores de IL-6 media, luciferasa o CC contra log₁₀ de la concentración del compuesto se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros. El valor de EC₅₀/IC₅₀, "pendiente de Hill", límites superiores e inferiores de la curva se estimaron en forma reiterada.

206
542

Ratones

Ratones C57BL/6 sometidos a ovariectomía (16 g - 20 g) (Taconic) se separaron en grupos de ocho ratones cada uno. Después de 5-7 días de recuperación, se alimentó a los ratones con una dieta alimentaria o una dieta aterogénica (15,75% de grasa, 1,25% de colesterol y 0,5% de colato de sodio) (dieta Purina N°21539). Se administró EE o el compuesto del ensayo solamente en forma diaria mediante cebadura en un vehículo metilcelulosa/tween (0,1 ml por ratón) durante 5 semanas. Al final del período experimental, se recogió el hígado y se anotó el peso húmedo uterino.

II. Análisis del ARN

Se preparó el ARN total del hígado usando el reactivo de Trizol (BRL). La regulación del estrógeno y del compuesto de genes blanco de NF- κ B se verificaron mediante la reacción en cadena de transcriptasa-polimerasa invertida en tiempo real (RT-PCR) usando un Sistema de Detección de Secuencias ABI PRISM 7700 de acuerdo con el protocolo del fabricante (Applied Biosystems). Los datos se analizaron usando el software Detector de Secuencias v1.7 (Applied Biosystems) y se normalizaron a GAPDH usando el conjunto de iniciadores de Applied Biosystems.

543

La siguiente tabla resume los resultados que se obtuvieron en los procedimientos de los ensayos farmacológicos comunes que se describieron anteriormente.

Tabla 1. Efectos de los compuestos ensayados sobre la expresión de RE/NF- κ B, IL-6 y CC en células HAECT-1 infectadas con Ad5-wt-ER α .

Ejemplo	RE/NF κ B		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
N°	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
1	422	94	ND**	ND	1004	39
2	40	103	ND	ND	420	28
3	1512	97	ND	ND		<35% a 10 μ M
4	54	101	ND	ND	48	23
5	433	102	ND	ND		<35% a 10 μ M
6	474	92	ND	ND		<35% a 10 μ M
7	470	07	ND	ND		<35% a 10 μ M
8	672	89	ND	ND		<35% a 10 μ M
9	125	89	ND	ND	455	26
10	61	95	ND	ND		<35% a 10 μ M
11	168	115	ND	ND	117	37
12	682	93	ND	ND		<35% a 10 μ M
13	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μ M

Ejemplo	RE/NFκB		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
Nº	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
14	108	105	ND	ND	757	50
15	16	99	ND	ND		<35% a 10µM
16	2276	89	ND	ND	3160	15
17	58	76	ND	ND		<35% a 10µM
18	529	76	ND	ND		<35% a 10µM
19	186	80	ND	ND		<35% a 10µM
20	>10.000		ND	ND		<35% a 10µM
21	831	85	ND	ND		<35% a 10µM
22	163	96	ND	ND		<35% a 10µM
23	>10.000		ND	ND		<35% a 10µM
26	>10.000		ND	ND		<35% a 10µM
27	>10.000		ND	ND		<35% a 10µM
28	76	98	ND	ND		<35% a 10µM
29	234	86	ND	ND		<35% a 10µM
30	53	76	ND	ND		<35% a 10µM
31	254	108	ND	ND		<35% a 10µM
32	96	96	ND	ND	302	26
33	33	99	23.4	108	91	21
34	2845	89		35		<35% a 10µM

Ejemplo	RE/NFκB		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
N°	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
35	707	94	ND	ND		<35% a 10 μM
36	690	60	ND	ND		<35% a 10 μM
38	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
39	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
40	27	99	ND	ND		<35% a 10 μM
41	815	75	ND	ND	429	24
42	83	99	ND	ND		<35% a 10 μM
43	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
44	85	94	ND	ND		<35% a 10 μM
45	357	92	ND	ND		<35% a 10 μM
46	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
47	60	89	ND	ND		<35% a 10 μM
48	525	107	ND	ND		<35% a 10 μM
49	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
50	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
51	56	106	ND	ND	77	27
52	68	95	ND	ND		<35% a 10 μM
53	764	76	ND	ND		<35% a 10 μM
54	423	87	ND	ND	839	24

Ejemplo	RE/NFκB		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
55	>10.000		ND	ND	239	32
56	1436	100	ND	ND	750	34
57	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
58	>10.000		ND	ND		<35% a 10 μM
59	1723	102	ND	ND	2929	22
60	257	95	ND	ND		<35% a 10 μM
62	120	90	ND	ND		<35% a 10 μM
63	335	89	ND	ND		<35% a 10 μM
65	241	93	ND	ND		<35% a 10 μM
67	245	79	ND	ND		<35% a 10 μM
69	235	90	ND	ND		<35% a 10 μM
70	463	90	ND	ND		<35% a 10 μM
73	52	56	ND	ND		<35% a 10 μM
74	434	96	ND	ND		<35% a 10 μM
75	3928	116	ND	ND		<35% a 10 μM
76	1184	67	ND	ND		<35% a 10 μM
78	771	79	ND	ND		<35% a 10 μM
79	226	86	ND	ND		<35% a 10 μM
84	447	80	ND	ND		<35% a 10 μM

Ejemplo	RE/NFκB		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
90	2550	108	ND	ND		<35% a 10 μM
94	382	105	ND	ND		<35% a 10 μM
95	678	89	ND	ND		<35% a 10 μM
99	ND**	ND	341	139	ND	ND
100	ND	ND	6.9	196	ND	ND
101	ND	ND	1281	74	ND	ND
102	ND	ND	5.4	156	ND	ND
103	ND	ND	47	141	85	9
104	ND	ND	171	43		9
105	ND	ND	92	>100	32	17
106	ND	ND	43	104	1418	22
107	ND	ND	1329	79	110	20
108	ND	ND	43	92	152	11
109	ND	ND	ND	ND	ND	ND
110	ND	ND	2340	38	954	-7
111	ND	ND	22	114	102	33
112	ND	ND	175	100	337	1
113	ND	ND	173	100	284	40
114	ND	ND	78	98		23
115	ND	ND	81	102	102	16

Ejemplo	RE/NF- κ B		Interleucina-6		Creatina Cinasa	
N°	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%) *	IC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)	EC ₅₀ (nM)	Eficacia (%)
116	ND	ND	130	99	326	23
117	ND	ND	104	101	40	8
118	ND	ND	96	103		-16
119	ND	ND	18	35		21
120	ND	ND	6	153		10
121	ND	ND	30	113	107	29
122	ND	ND	464	37	805	14
123	ND	ND	7	154		2
124	ND	ND	224	19	624	4
125	ND	ND	54	94		22
126	ND	ND	40	99	661	61
127	ND	ND	ND	ND	ND	ND

*Los valores de eficacia están en relación con la inhibición (procedimiento de ensayo de RE/NF- κ B o IL-6) o estimulación (procedimiento de ensayo de CC) que se observó con E2. ND = no determinado.

E2 inhibe la expresión de NF- κ B e IL-6 en células HECT-1 infectadas con Ad5-wt-ER con un valor de IC₅₀ de 1 nM e induce la expresión de creatina cinasa en las mismas células con una potencia similar (5,8 nM) (Tabla 1). En cambio, los

compuestos de la presente invención inhiben potente y eficazmente la expresión de NF- κ B e IL-6 en células HAECT-1 infectadas con Ad5-wt-ER pero no inducen la expresión de CC (Tabla 1) en una forma que depende de RE. La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la expresión de NF- κ B e IL-6 sin inducir la actividad de CC (Tabla 1) demuestra la actividad antiinflamatoria en la ausencia de la actividad estrogénica clásica.

Basado en los resultados obtenidos en los procedimientos de ensayo farmacológico comunes, los compuestos de la presente invención son compuestos antiinflamatorios selectivos que se describen aquí que son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas sin estimular la proliferación de células uterinas y mamarias que se halla en los estrógenos clásicos.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o inhibición de la osteoporosis y en la inhibición de desmineralización ósea, que puede derivar de un desequilibrio en la formación de nuevos tejidos óseos de un individuo y la resorción de tejidos más viejos, que lleva a una pérdida ósea neta. Ese agotamiento óseo deriva en una gama de individuos, particularmente en mujeres postmenopáusicas,

214
550

mujeres que han sido sometidas a ovariectomía bilateral, aquellas que reciben o que han recibido terapias con corticosteroides prolongadas, aquellas que experimentan disgenesia gonadal, y aquellas que sufren síndrome de Cushing. Las necesidades especiales de huesos, que incluyen huesos dentales y orales, reemplazo, también se pueden enfrentar usando estos compuestos en individuos con fracturas óseas, estructuras óseas defectuosas, y aquellos que reciben cirugías relacionadas con los huesos y/o la implantación de prótesis. Además de las condiciones que se describieron anteriormente, estos compuestos se pueden utilizar en el tratamiento o la inhibición de osteoartritis, hipocalcemia, hipercalcemia, enfermedad de Paget, osteomalacia, osteomalacia, mieloma múltiple y otras formas de cáncer que tienen efectos perjudiciales sobre los tejidos óseos.

Los compuestos de esta invención son también activos en el cerebro y en consecuencia son útiles para inhibir o tratar la enfermedad de Alzheimer, decadencia cognitiva, libido reducida, demencia senil, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, insomnio, esquizofrenia, e infertilidad. Los compuestos de esta invención son también útiles en el tratamiento y la inhibición del crecimiento de tejidos anormales benignos o malignos que incluyen glomerulosclerosis, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, cáncer de mamas,

escleroderma, fibromatosis, endometriosis, cáncer endometrial, síndrome de ovario policístico, pólipos endometriales, enfermedad mamaria benigna, adenomiosis, cáncer ovárico, melanoma, cáncer de próstata, cánceres del colon, cánceres del sistema nervioso central, tales como glioma o astioblastoma.

Los compuestos de esta invención son cardioprotectores y son antioxidantes, y son útiles en la reducción de los niveles de colesterol, triglicéridos, Lipoproteína (a) (Lp(a)) y lipoproteína de baja densidad (LDL); en la inhibición o el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad vascular periférica, restenosis, y vasoespasmo y en la inhibición de la lesión de las paredes vasculares producidas por eventos celulares que producen lesión vascular mediada inmune.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos asociados con inflamación o enfermedades autoinmunes, que incluyen enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis indeterminada), artritis (artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoartritis, artritis soriásica, artritis juvenil), pleuresía, isquemia/lesión de reperusión (por ejemplo, ataque, rechazo de trasplantes, infarto de

216
552

miocardio, etc), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteritis de células gigantes, prostatitis, uveitis, soriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y sepsis.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos oculares que incluyen cataratas, uveitis, y degeneración macular y en el tratamiento de condiciones de la piel tales como envejecimiento, alopecia, y acné.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos metabólicos tales como trastornos del metabolismo de lípidos, apetito (por ejemplo anorexia nerviosa y bulimia), o diabetes tipo II.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos hemorrágicos tales como telangiectasia hemorrágica hereditaria, sangrado uterino disfuncional, y choque hemorrágico.

Los compuestos de esta invención son útiles en estados de enfermedad en los cuales la amenorrea es ventajosa, por ejemplo, leucemia, ablaciones endometriales, enfermedad renal

~~213~~
553

o hepática crónica o enfermedades o trastornos de la coagulación.

Se entiende que la dosificación eficaz de los compuestos activos de esta invención pueden variar según el compuesto particular que se utilice, la forma de administración, la condición, y su severidad, la condición que se está tratando, así como los diferentes factores físicos relacionados con el individuo al que se está tratando. Se proyecta que los compuestos de esta invención se administrarán en una dosificación diaria oral de 0,05 mg a 30 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente se administrarán en dosis divididas de dos a seis veces por día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayor parte de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de 3,5 mg a 2100 mg, preferentemente de 3,5 mg a 5 mg. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente es de 3,5 mg a 2100 mg y puede ajustarse para proporcionar el resultado terapéutico óptimo.

Los compuestos de esta invención pueden formularse puros o con un portador farmacéutico para la administración, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la

práctica farmacológica habitual. El portador farmacéutico puede ser sólido o líquido.

Un portador sólido puede incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, agentes edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares para la compresión, ligantes, o agentes de desintegración de tabletas; también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido.

Las formas de unitarias de dosificación sólidas o composiciones tales como tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, polvos, y similares pueden contener un ligante portador sólido tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrador tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa, o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo precedente, un portador líquido tal como un aceite graso. Otros diferentes materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la

dosificación unitaria. Por ejemplo, las tabletas se pueden recubrir con laca, azúcar o ambas.

Se usan portadores líquidos en la preparación de formas de dosificación líquidas tales como soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionadores, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene parcialmente los aditivos precedentes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa de sodio); alcoholes, que incluyen alcoholes monohídricos tales como etanol y alcoholes polihídricos tales como glicoles y sus derivados; lecitinas y aceites tales como aceite de coco fraccionado y aceite de araquís. Para la administración parenteral, el portador líquido también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo.

220
556

Los portadores líquidos estériles son útiles en composiciones en forma líquida estéril para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica líquida tal como un jarabe o un elixir puede contener, además de uno o más portadores líquidos y los ingredientes activos, un agente edulcorante tal como sucrosa, conservantes tales como metil y propil parabenos, un colorante o un agente colorante farmacéuticamente aceptable, o un agente saborizante tal como un saborizante de cereza o naranja.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse en forma intraocular o parenteral, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o suspensiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida siempre que exista una inyectabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones

21
559

de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene un portador líquido, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de ellos, y aceites vegetales. El portador líquido puede mezclarse adecuadamente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía rectal o vaginal en la forma de un supositorio convencional. Para la administración mediante inhalación o insuflación intranasal o intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede entonces utilizarse en la forma de un aerosol. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma tópica, o también en forma transdérmica usando un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, que es no tóxico para la piel, y permite la administración del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El portador puede tomar numerosas formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y aparatos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser

emulsiones líquidas o semisólidas viscosas del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo también pueden ser adecuados. Una variedad de aparatos oclusivos se puede utilizar para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros aparatos oclusivos son conocidos en la bibliografía.

A continuación se describe la preparación de compuestos representativos de esta invención. Se determinó que compuestos que se describen como homogéneos eran el 98% o más de un solo pico (exclusivo de los enantiómeros) mediante análisis cromatográfico de fase invertida analítica con una detección de radiación ultravioleta de 254 nm. Los puntos de fusión se informan sin corregir en grados centígrados. Los datos de radiación infrarroja se informan como números de onda a la absorción máxima, ν_{max} , en centímetros recíprocos, cm^{-1} . Los datos del espectro de masa se informan como la relación de masa a carga, m/z ; y para los datos del espectro de masa de alta resolución, se informan las masas calculadas y halladas experimentalmente, $[M+H]^+$, para las fórmulas neutras M. Los datos de la resonancia magnética nuclear se informan como δ en

partes por millón (ppm) en el campo debajo del estándar, tetrametilsilano; junto con los parámetros del solvente, el núcleo y el campo. Las constantes de acoplamiento homonuclear espín-espín se informan como valores de J en hertz; y las multiplicidades se informan como un: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; q, quinteto; o br, ensanchado. Los elementos o grupos escritos en bastardilla son aquellos responsables de los corrimientos químicos. Las asignaciones de corrimientos químicos de ^{13}C NMR se hicieron mediante la comparación razonable con una determinación de asignaciones de corrimiento químico total para el Ejemplo 1, Paso a. Los rendimientos que se dan a continuación tienen propósitos informativos y pueden variar de acuerdo con condiciones experimentales y técnicas individuales.

EJEMPLO 1

Paso a)

5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a -30°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de 1,4 M metililitio en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató con

560

cloruro de 4-metoxibencensulonilo (4,12 g, 20 mmol), como un sólido, en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en hidróxido de sodio 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1N, y una solución de cloruro de sodio acuosa, saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (5,3 g, 73%). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna de Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terc-butílico - hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico - hexano dio el compuesto del título (2,02 g, 5,6 mmol, 28%) como un sólido cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión 167°C-169°C.

MS [(+ESI), m/z]: 366 $[M+H]^+$;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1585, 1495, 1430, 1330, 1260, 1160, 1080, 770, 720 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,77 (dd,, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H, ArH-4), 7,43 (d, $J =$

225
561

7,6 Hz, 1H, ArH-10), 7,42 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H, ArH-3), 7,38 (td, $J = 7,5, 1.4$ Hz, 1H, ArH-2), 7,23 (dd, $J = 7,3, 1,1$, Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,42 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 162,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,4 (s, 1C, ArC'-1'), 128,3 (s, 1C, ArC-10a), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH₃-6);

Experimentos adicionales (NOE, COSY, HSQC, HMBC) confirmaron asignaciones estructurales y corrimientos químicos;

análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 69,19; H, 5,24; N, 3,82.

Paso b)

4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 2,0 mmol) y ciclohexeno (3,28

5.62

g, 40 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol). Después agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuosa, una solución de cloruro sodio acuosa, saturada, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío hacia un residuo crudo (1,0 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Ml de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min. y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico - hexano dio el compuesto del título (0,525 g, 1,5 mmol, 75%) como un sólido cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión 196°C-198°C.

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3360, 1600, 1585, 1430, 1325, 1150, 1080, 830, 730 cm^{-1} ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,17 (br s, 1H, -OH-4'), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz,

563

1H, ArH-4), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH-10), 7,41 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H, ArH-3), 7,36 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H, ArH-2), 7,22 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H, ArH-8), 7,13 (td, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 161,0 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,4 (s, 1C, ArC-8), 127,3 (s, 1C, ArC-2), 126,8 (s, 1C, ArC-9), 125,9 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₇NO₃S: C, 68,36; H, 4,88; N, 3,99.
Hallado: C, 68,05; H, 4,84; N, 3.88.

EJEMPLO 2

Paso a)

(S)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, preparados en el Ejemplo 1, se separaron

mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna Chiralpak AD[®] (25 cm x 5 cm), levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 10,2 minutos, monitoreado 254 nm, se aisló para dar (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina* como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión de 183°C-185°C; T_R = 10,2 minutos.

$[\alpha]_D^{25} = +242,9^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,77 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q, J = 6,8 Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 68,97; H, 5,26; N, 3,59.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

4-[(S)-6-Metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,32 g, 1,02 mmol), ciclohexeno (0,26 ml, 2,54 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,1 ml, 6,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-[[[(S)-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl}fenol* (0,25 g, 0,72 mmol, 71%) como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 176°C-178°C;

$[\alpha]_D^{25} = +298,0^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,15 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-10), 7,42 - 7,35 (m, 2H, ArH-2,3), 7,23 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis Calculado para: C₂₀H₁₇NO₃S · 0,30 H₂O: C, 67,32; H, 4,97; N, 3,93. Hallado: C, 67,09; H, 4,94; N, 3,70.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 3

Paso a)

56b

**(R)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridina***

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, preparados en el Ejemplo 1, se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD $\odot$ (25 cm x 5 cm), levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención de 12,5 minutos, monitoreado a 220 nm, se aisló para dar (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina* como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 183°C-185°C;

$T_R = 12,5$ minutos

$[\alpha]_D^{25} = -239,02^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H] $^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (dd, $J = 11,4, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41(q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ -4'), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$ -6);

Análisis calculado para: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83. Hallado: C, 69,34; H, 5,51; N, 3,6.

567

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó en forma aleatoria.

Paso b)

4-([(R)-6-Metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,38 g, 1,04 mmol), ciclohexeno (0,27 ml, 2,61 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,27 ml, 6,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-([(R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol* (0,26 g, 0,74 mmol, 71%) como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 181°C-183°C.

$[\alpha]_D^{25} = -287,07^\circ$ (c = 4.33 mg / 50 mL, CHCl₃);

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 352 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,17 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-10), 7,42 - 7,35 (m, 2H, ArH-2,3), 7,23 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}NO_3S \cdot 0,50 H_2O$: C, 66,65; H, 5,03; N, 3,89. Hallado: C, 66,60; H, 4,77; N, 3,61.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 4

Paso a)

2-Bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 2,0 mmol) se calentó a 50°C en ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante siete horas con bromo en exceso (1,92 g, 12 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso, saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó nuevamente en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo

569

(0,75 g, 1,7 mmol, 85%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terc-butílico - hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un sólido. La cristalización del sólido a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,43 g, 0,97 mmol, 48%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 192°C-194°C;

MS [(+ESI), m/z]: 444/446 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1585, 1495, 1440, 1330, 1260, 1160, 1080 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, ArH-3), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-10), 7,26 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (td, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H, ArH-8), 7,14 (td, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H, ArH-9), 7,01 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,58 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,4 (s, 1C, ArC-6a), 131,8 (s, 1C, ArC-4a), 131,5 (s, 1C), 131,0 (s, 1C), 130,8 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArH'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 127,5 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,4 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C), 120,4 (s, 1C), 113,6

(s, 2C, ArC'-3',5'), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈BrNO₃S: C, 56,76; H, 4,08; N, 3,15. Hallado: C, 56,77; H, 4,04; N, 2,97.

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-metilfenantridín-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (333 mg, 0,75 mmol) y ciclohexeno (1,64 g, 20 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (5 ml, 5 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso, saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un residuo naranja crudo (0,5 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) con levigación de gradiente de entre el 10% y el 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad

571

de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,220 g, 0,51 mmol, 68%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión 201°C-203°C;

MS [(-ESI), m/z]: 428/430 $[M-H]^-$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3390, 1600, 1585, 1495, 1430, 1325, 1150, 1130, 1080, 1070, 830 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,21 (br s, 1H, -OH-4'), 7,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, ArH-3), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH-4,10), 7,24 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H, ArH-7), 7,21 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H, ArH-8), 7,14 (td, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H, ArH-9), 6,89 (ddd, $J = 8,8, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,36 (ddd, $J = 8,7, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,4 (s, 1C), 130,9 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,5 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 126,6 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 123,4 (s, 1C), 120,2 (s, 1C), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53,7 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆BrNO₃S: C, 55,82; H, 3,75; N, 3,25. Hallado: C, 55,5; H, 3,63; N, 3,15.

572

EJEMPLO 5

Paso a)

**5-[(4-Metoxi-3-metilfenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (1,79 g, 10 mmol), metililitio 1,4 M en éter dietílico (7,25 ml, 10,15 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metil-bencenosulfonylo (2,21 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano, 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (2,1 g, 5,5 mmol, 55%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 171°C-173°C;

MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

IR (Sólido), ν_{max} : 1600, 1580, 1490, 1440, 1330, 1270, 1165, 1124, 1080, 910, 770, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,75 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,35 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,22 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH-8), 7,10 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H, ArH-9), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,75 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH'-

573

5'), 5,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 3,65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3-4'$), 1,77 (s, 3H, $-\text{CH}_3-3'$), 1,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3-6$);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,7 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 125,8 (s, 1C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 109,3 (s, 1C, ArC'-5'), 55,6 (s, 1C, $-\text{OCH}_3-4'$), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, $-\text{CH}_3-6$), 15,5 (s, 1C, CH_3-3');

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,72; H, 5,33; N, 3,57.

Paso b)

2-Metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,758 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (10 ml, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 2-metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,577

574

g, 1,58 mmol, 79%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 186°C-188°C;

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 364 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3410, 1590, 1500, 1325, 1310, 1160, 1120, 1080, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,06 (br s, 1H, -OH-4'), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,23 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,64 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,38 (q, J = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,74 (s, 3H, -CH₃-3'), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 159,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,4 (s, 1C, ArC-10b), 129,3 (s, 1C), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,8 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,2 (s, 1C), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 124,0 (s, 1C), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 113,3 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH₃-6), 15,4 (s, 1C, -CH₃-3');

Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₃S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 69,00; H, 5,20; N, 3,83.

Ejemplo 6

Paso a)

2-Bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,4 g, 3,7 mmol) y bromo (4,0 g, 25,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,0 g, 2,2 mmol, 59%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 219°C-221°C;

MS [(+ESI), m/z]: 458/460 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1590, 1580, 1490, 1480, 1440, 1330, 1260, 1170, 1130 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H, ArH-3), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-10), 7,25 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH-7), 7,21 (td, $J = 7,2, 1,0$, Hz, 1H, ArH-8), 7,11 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, ArH'-2'), 6,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6),

240
576

3,66 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,79 (s, 3H, -CH₃-3'), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ: 160,5 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,6 (s, 1C, ArC-10b), 130,9 (s, 1C), 130,8 (s, 1C), 128,6 (s, 2C), 127,5 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,7 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 123,4 (s, 1C, ArC-1), 120,4 (s, 1C, ArC-10), 109,4 (s, 1C, ArC'-5'), 55,7 (s, 1C, -OCH₃-4'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH₃-6), 15,6 (s, 1C, -CH₃-3');

Experimentos de NMR adicionales (NOE) confirmaron las asignaciones estructurales de ¹H NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para C₂₂H₂₀BrNO₃S: C, 57,65; H, 4,40; N, 3,06. Hallado: C, 57,67; H, 4,21; N, 2,94.

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,535 g, 1,17 mmol), ciclohexeno (2,46 g, 30 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (8 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b; y dio, después de la

577

purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (0,348 g, 0,78 mmol, 67%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 193°C-195°C;

MS [(+ESI), m/z]: 444/446 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

MS [(-ESI), m/z]: 442/444 $[M-H]^-$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3420, 1605, 1590, 1500, 1440, 1325, 1280, 1160, 1120 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,13 (br s, 1H, -OH-4'), 7,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H, ArH-3), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, ArH-10), 7,26 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (td, $J = 7,3, 0,9$, Hz, 1H, ArH-8), 7,13 (td, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H, ArH-9), 6,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, ArH'-2'), 6,68 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 1,75 (s, 3H, -CH₃-3'), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 159,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,1 (s, 1C, ArC-4a), 131,5 (s, 1C, ArC-10b), 130,9 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 129,3 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,2 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 124,2 (s, 1C), 123,4 (s, 1C, ArC-1), 120,2 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6), 15,4 (s, 1C, -CH₃-3');

578

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}BrNO_3S$: C, 56,76; H, 4,08; N, 3,15. Hallado: C, 56,62; H, 3,74; N, 3,02.

EJEMPLO 7

Paso a)

6-Butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (3,58 g, 20 mmol), n-butillitio 1,6 M en hexanos (13,0 ml, 20,8 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonylo (4,12 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina (5,16 g, 12,6 mmol, 63%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 127°C-129°C;

MS [(+ESI), m/z]: 408 $[M+H]^+$;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1330, 1270, 1170 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H, ArH-4), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, ArH-10), 7,41 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-3), 7,36 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H, ArH-2), 7,20 - 7,15 (m, 2H, ArH-7,8), 7,11 (td, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H, ArH-9), 6,93 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 2,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,52 (ddd, $J = 8,9, 2,9,$

579

2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,16 (dd, $J = 9,5, 4,6$ Hz, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,38 - 1,19 (m, 6H, -(CH₂)₃CH₃), 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, -(CH₂)₃CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162,2 (s, 1C, ArC'-4'), 135,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 127,9 (s, 1C, ArC-8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,4 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 58,0 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 33,8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 27,5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21,4 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13,8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃);

Análisis calculado para C₂₄H₂₅NO₃S: C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44. Hallado: C, 70,65; H, 6,05; N, 3,28.

Paso b)

4-[(6-Butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,815 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,70 g, 45 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (14 ml, 14 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter

277
580

dietílico-hexano, 4-[(6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,63 g, 1,6 mmol, 80%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 149°C-151°C;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3320, 1600, 1590, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 825, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,34 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,20 - 7,11 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,83 (ddd, J = 8,7, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,32 (ddd, J = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,14 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 1H, H-6), 1,39 - 1,16 (m, 6H, -(CH₂)₃CH₃), 0,79 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -(CH₂)₃CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 135,7 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C), 127,8 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 126,3 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 33,9 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 27,5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21,3 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13,8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃);

581

Análisis calculado para $C_{23}H_{23}NO_3S$: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,09; H, 6,06; N, 3,53.

EJEMPLO 8

Paso a)

2-Bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,22 g, 3,0 mmol) y bromo (0,96 g, 6,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a: y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano, 2-bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,72 g, 1,5 mmol, 50%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 108°C - 111°C ;

MS [(+ESI), m/z]: 486/488 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1590, 1580, 1490, 1450, 1330, 1260, 1160 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, ArH-3), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH-10), 7,23 - 7,19 (m, 2H, ArH-7,8), 7,13 (td, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H, ArH-9), 6,98

582

(ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,8$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,56 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,8$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,17 (dd, $J = 9,3, 4,4$ Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,37 - 1,20 (m, 6H, -(CH₂)₃CH₃), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, -(CH₂)₃CH₃);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162,3 (s, 1C, ArC'-4'), 135,7 (s, 1C, ArC-6a), 131,8 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C), 131,0 (s, 2C), 130,6 (s, 1C), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,5 (s, 1C), 126,4 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 120,4 (s, 1C), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 33,9 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 27,5 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 21,3 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 13,8 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂CH₃);

Análisis calculado para C₂₄H₂₄BrNO₃S: C, 59,26; H, 4,97; N, 2,88. Hallado: C, 59,00; H, 4,82; N, 2,75.

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,565 g, 1,16 mmol), ciclohexeno (2,46 g, 30 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (8 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de

583

una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,404 g, 0,85 mmol, 74%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 178°C-180°C;

MS [(-ESI), m/z]: 470/472 $[M-H]^-$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3320, 1600, 1580, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 1080, 830 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,21 (br s, 1H, -OH-4'), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, ArH-3), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH-10), 7,22 - 7,21 (m, 2H, ArH-7,8), 7,19 - 7,13 (m, 1H, ArH-9), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,15 (dd, $J = 9,2, 4,1$ Hz, 1H, H-6), 1,38 - 1,17 (m, 6H, $-(CH_2)_3CH_3$), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-(CH_2)_3CH_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 135,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C), 130,9 (s, 1C), 130,6 (s, 1C), 128,7 (s, 1C), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,5 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,8 (s, 1C), 126,5 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 120,2 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 33,9 (s, 1C, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 27,5 (s, 1C, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 21,3 (s, 1C, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 13,8 (s, 1C, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$);

Análisis calculado para $C_{23}H_{22}BrNO_3S$: C, 58,48; H, 4,69; N, 2,97. Hallado: C, 58,65; H, 4,80; N, 2,99.

584

EJEMPLO 9**Paso a)****5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (5,37 g, 30,0 mmol), fenillitio 1,8 M en ciclohexano-éter dietílico (70/30), (17,0 ml, 30,6 mmol), y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (6,20 g, 30,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (8,73 g, 20,4 mmol, 68%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 145°C-147°C.

Paso b)**4-[(6-Fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (1,07 g, 2,5 mmol), ciclohexeno (4,10 g, 50 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de

585

éter dietílico-hexano, 4-[(6-fenilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenil (0,89 g, 2,15 mmol, 86%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 217°C-220°C;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3400, 1600, 1590, 1500, 1440, 1320, 1280, 1140, 1085 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,23 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH-10), 7,56 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, ArH-7), 7,32 - 7,25 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,49 (s, 1H, H-6), 6,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s, 1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s, 2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para C₂₅H₁₉NO₃S: C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39.

Hallado: C, 72,35; H, 4,78; N, 3,33.

EJEMPLO 10

Paso a)

248

586

(R)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (3,0 g, 7,02 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna (S,S) Whelk-08 (25 cm x 2 cm), levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 12,61 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina* (1,40 g, 3,27 mmol, 47%) como un solo enantiómero cristalino incoloro homogéneo*, punto de fusión 145°C-147°C,

$T_R = 12.61$ minutos

MS [(+ESI), m/z]: 428 [M+H]⁺;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = -123,4^\circ$ (c = 1% solución, $CHCl_3$);

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H, ArH-1), 7,56 (dd, $J = 7,2, 1,1$ Hz, 1H, ArH-10), 7,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd, $J = 7,6, 0,8$ Hz, 1H, ArH-7), 7,33 - 7,22 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 7,06 (ddd, $J =$

25

587

9,0, 3,1, 2,9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,59 (ddd, $J = 9,0, 3,1, 2,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,51 (s, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H, -OCH₃-4');

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 139,0 (s, 1C, ArC-6a), 133,0 (s, 1C, ArC-4a), 132,6 (s, 1C), 129,7 (s, 1C), 129,6 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,3 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 2C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,8 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4');

Análisis calculado para C₂₆H₂₁NO₃S: C, 73,05; H, 4,95; N, 3,28.

Hallado: C, 72,90; H, 5,05; N, 3,19.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

4-{[(R)-6-Fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina* (1,35 g, 3,16 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico-

588

hexano, 4-([(R)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol*
(0,691 g, 1,67 mmol, 53%) como un solo enantiómero* cristalino
incoloro homogéneo, punto de fusión 208°C-210°C;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280,
1155, 1095, 1020 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} = -141,0^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,23 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (d,
J = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH-10), 7,56
(dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz,
1H, ArH-7), 7,32 - 7,24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,17 (dd, J =
7,6, 7,2 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H, 6-
ArH''-4''), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,97 (ddd, J
= 8,9, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,50 (s, 1H, H-6), 6,39
(ddd, J = 8,9, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s,
1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s,
2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s,
2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s,
2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s,
2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para C₂₅H₁₉NO₃S: C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39.

Hallado: C, 71,67; H, 4,80; N, 3,24.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó
arbitrariamente.

233
589

EJEMPLO 11

Paso a)

(S)-6-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-
dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (3,0 g, 7,02 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna (S,S) Whelk-00 (25 cm x 2 cm), levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención de 14,15 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina* como un solo enantiómero* cristalino incoloro homogéneo (1,40 g, 3,27 mmol, 47%), punto de fusión 145°C-147°C;

 $T_R = 14.15$ minutosMS [(+ESI), m/z]: 428 [M+H]⁺;IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = +128,2^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,73 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H, ArH-1), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H, ArH-10), 7,54 (d, J = 6,3 Hz, 1H, ArH-4), 7,40 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H, ArH-7),

590

7,33 - 7,22 (m, 4H, ArH-2,3,8.9), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 7,06 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6,59 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,51 (s, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H, -OCH₃-4');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 139,0 (s, 1C, ArC-6a), 133,0 (s, 1C, ArC-4a), 132,6 (s, 1C), 129,7 (s, 1C), 129,6 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,3 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 2C), 127,0 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,8 (s, 1C, C-6), 55,6 (s, 1C, -OCH₃-4');

Análisis calculado para C₂₆H₂₁NO₃S: C, 73,05; H, 4,95; N, 3,28.

Hallado: C, 72,66; H, 4,89; N, 3,26.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

4-([(S)-6-Fenilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil)fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina* (1,35 g, 3,16 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el

25

591

Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico-hexano, 4-{[(S)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol* (0,627 g, 1,52 mmol, 48%) como un solo enantiómero* cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 210°C-212°C;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280, 1155, 1095, 1020 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = +153,3^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,22 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H, ArH-10), 7,56 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H, ArH-7), 7,32 - 7,24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (dd, $J = 7,6, 7,0$ Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6,97 (ddd, $J = 8,7, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,49 (s, 1H, H-6), 6,39 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-3',5');

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s, 1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s, 2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para C₂₅H₁₉NO₃S: C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39.

Hallado: C, 72,43; H, 4,67; N, 3,28.

592

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 12

Paso a)

2-Bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (4,27 g, 10 mmol) se calentó a 50°C en ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante tres horas con bromo en exceso (8,0 g, 50 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó nuevamente en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo (4,0 g, 7,9 mmol, 79%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa repetitiva en una columna Biotage® 40 Mi de gel de

sílice previamente envasado (90 g), levigando con diclorometano a una velocidad de flujo de 25 ml/min; para dar, después de la evaporación de las fracciones apropiadas, un compuesto monobromo y un compuesto dibromo, ambos como sólidos. La cristalización del compuesto monobromo desde una mezcla de diclorometano-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (1,4 g, 2,76 mmol, 28%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 209°C-211°C;

MS [(+ESI), m/z]: 506/508 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1590, 1580, 1500, 1490, 1440, 1330, 1270, 1170, 1020 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H, ArH-10), 7,49 (s, 2H, ArH-3,4), 7,43 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H, ArH-7), 7,30 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H, ArH-8), 7,24 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH-9), 7,22 - 7,15 (m, 3H, 6-ArH"-3",4",5"), 7,11 (ddd, $J = 8,9, 3,0, 2,1$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,99 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6,62 (ddd, $J = 9,0, 3,0, 2,1$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,54 (s, 1H, H-6), 3,65 (s, 3H, -OCH₃-4');

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,5 (s, 1C, ArC'-4'), 138,7 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 132,3 (s, 1C), 131,8 (s, 1C), 131,1 (s, 1C), 130,6 (s, 1C), 128,8 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,7 (s, 1C), 128,4 (s, 2C), 128,3 (s, 2C), 128,2 (s, 2C), 127,5 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 126,4 (s, 1C), 123,9 (s, 1C,

594

ArC-10), 120,4 (s, 1C), 113,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,6 (s, 1C, C-6), 55,6 (s, 1C, -OCH₃-4');

Análisis calculado para C₂₆H₂₀BrNO₃S: C, 61,67; H, 3,98; N, 2,77. Hallado: C, 61,56; H, 4,06; N, 2,72.

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (1,01 g, 2,0 mmol) y ciclohexeno (3,70 g, 45 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un residuo naranja crudo (1,10 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Ml de gel de sílice previamente envasada (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una

259
595

velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,845 g, 1,72 mmol, 86%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 262°C-265°C;

MS [(-ESI), m/z]: 490/492 $[M-H]^-$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3400, 1600, 1590, 1500, 1490, 1440, 1430, 1330, 1145, 830, 760 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,29 (s, 1H, -OH-4'), 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-10), 7,49 (s, 2H, ArH-3,4), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH-7), 7,33 - 7,24 (m, 2H, ArH-8,9), 7,22 - 7,13 (m, 3H, 6-ArH''-3'',4'',5''), 7,02 - 6,99 (m, 4H, ArH'-2',6', 6-ArH''-2'',6''), 6,52 (s, 1H, H-6), 6,42 (ddd, J = 8,9, 2,1, 1,9 Hz, 2H, ArH'-3',5');

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 161,4 (s, 1C, ArC'-4'), 138,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,9 (s, 1C, ArC-4a), 132,4 (s, 1C), 131,7 (s, 1C), 131,0 (s, 1C), 130,5 (s, 1C), 128,9 (s, 2C), 128,6 (s, 1C), 128,4 (s, 1C), 128,3 (s, 3C), 128,2 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 126,7 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 123,8 (s, 1C, ArC-10), 120,2 (s, 1C), 114,9 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,6 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para $C_{25}H_{18}BrNO_3S$: C, 60,98; H, 3,68; N, 2,84. Hallado: C, 60,69; H, 3,63; N, 2,72.

EJEMPLO 13

Paso a)

2-Bromo-5-[(3-bromo-4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (4,27 g, 10 mmol) se calentó a 50°C en ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante tres horas con exceso de bromo (8,0 g, 50 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo (4,0 g, 7,9 mmol, 79%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa repetitiva sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con diclorometano a una velocidad de flujo de 25 ml/min; para dar un compuesto monobromo y un compuesto dibromo, ambos como

597

sólidos. La cristalización del compuesto dibromo desde una mezcla de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,663 g, 1,13 mmol, 11%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 205°C-207°C;

MS [(+ESI), m/z]: 584/586/588 [M+H]⁺, contiene dos átomos de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1580, 1480, 1440, 1330, 1270, 1170 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH-10), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H, ArH-3), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH-4), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH-7), 7,32 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH-8), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H, ArH'-2'), 7,24 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H, ArH-9), 7,20 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,15 (tt, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,99 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH'-5'), 6,57 (s, 1H, H-6), 3,75 (s, 3H, -OCH₃-4');

Análisis calculado para C₂₆H₁₉Br₂NO₃S: C, 53,35; H, 3,27; N, 2,39. Hallado: C, 53,18; H, 3,24; N, 2,34.

Paso b)

2-Bromo-4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(3-bromo-4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (0,527 g, 0,9 mmol) y ciclohexeno (2,05 g, 25 mmol) se trató a

598

temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6 ml, 6 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (10 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó al vacío a un residuo naranja crudo (0,5 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Ml de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil *t*-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio después de la evaporación del solvente un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,322 g, 0,56 mmol, 63%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 237°C-239°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 568/570/572 [M-H]⁻, contiene dos átomos de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3480, 1575, 1480, 1440, 1360, 1330, 1175 cm⁻¹;

203
599

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,18 (s, 1H, -OH-4'), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH-10), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H, ArH-3), 7,47-7,45 (m, 2H, ArH-4,7), 7,33 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH-8), 7,26 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H, ArH'-2'), 7,20 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,16 (t, J = 7,0 Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 6,99 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,92 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH'-5'), 6,54 (s, 1H, H-6);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,2 (s, 1C, ArC'-4'), 138,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 132,1 (s, 1C), 131,9 (s, 1C), 131,7 (s, 1C), 131,1 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,3 (s, 2C), 128,2 (s, 4C), 127,6 (s, 2C), 127,0 (s, 2C), 126,4 (s, 1C), 123,8 (s, 1C, ArC-10), 120,6 (s, 1C), 115,3 (s, 1C, ArC'-5'), 109,1 (s, 1C, ArC'-3'), 59,6 (s, 1C, C-6);

Los experimentos de NMR adicionales (NOE) confirmaron las asignaciones estructurales de ^1H NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 52,56; H, 3,00; N, 2,45. Hallado: C, 52,63; H, 3,08; N, 2,30.

EJEMPLO 14

Paso a)

600

6-terc-Butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de fenantridina (7,16 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a -30°C , y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de terc-butillitio 1,7 M en pentano (24 ml, 40,8 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (8,27 g, 40 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en hidróxido de sodio acuoso 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (16,2 g, 99%). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando en una mezcla de éter metil terc-butílico-hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La

cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (3,7 g, 9,1 mmol, 23%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 156°C-158°C.

Paso b)

4-[(6-terc-Butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,815 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano,

4-[(6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,598 g, 1,52 mmol, 76%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión 192°C-194°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

IR (Sólido), $\nu_{\max}$: 3420, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1420, 1320, 1280, 1140, 1130, 1090, 1060, 840, 750 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,14 (s, 1H, -OH-4'), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H, ArH-10), 7,38 (td, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H, ArH-3), 7,31 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-2),

7,19 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6.84 (ddd, $J = 8,9, 2,1, 1,9$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,31 (ddd, $J = 8,7, 2,1, 1,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,94 (s, 1H, H-6), 0,70 (s, 9H, terc-butilo);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 134,9 (s, 1C, ArC-6a), 131,7 (s, 1C, ArC-4a), 130,4 (s, 1C, ArC-10b), 130,3 (s, 1C, ArC-4), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-8), 127,0 (s, 3C, ArC-2,7,9), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 122,8 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,8 (s, 1C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6), 26,5 (s, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6);

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 69,89; H, 6,02; N, 3,54.

EJEMPLO 15

Paso a)

(R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

Los enantiómeros de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (4,26 g, 10,45 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna (S,S) Whelk-00 (25 cm x 2 cm), levigando con 10% 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en

vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 11,88 minutos como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-

dihidrofenantridina* (1,47 g, 3,61 mmol, 35%) como un solo enantiómero* cristalino (agujas), incoloro, transparente, homogéneo, punto de fusión 157°C-158°C;

T_R = 11,88 minutos

MS [(+ESI), m/z]: 408 $[M+H]^+$;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25} = -275.16^\circ$ ($c = 5,257$ mg / 0,526 mL, $CHCl_3$);

Pureza Enantiomérica: 99,7% mediante HPLC quirral;

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td, $J = 7,3, 0,9$ Hz, 1H, ArH-3), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-2), 7,16 - 7,13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,95 (ddd, $J = 8,7, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,52 (ddd, $J = 8,7, 2,9, 2,7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,95 (s, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, $-OCH_3-4'$), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,8 (s, 1C, ArC-6a), 131,5 (s, 1C, ArC-4a), 130,5 (s, 1C,), 130,3 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 122,8 (s, 1C), 113,3 (s,

2C, ArC'-3',5'), 65,5 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'),
36,8 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Análisis calculado para C₂₄H₂₅NO₃S: C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44.
Hallado: C, 70,48; H, 6,32; N, 3,24.

*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

4-{[(R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,35 g, 3,31 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 12, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-{[(R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol* (1,1 g, 2,8 mmol, 84%) como un solo enantiómero* cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión 187°C-189°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

IR (Slidó), $\nu_{\max}$: 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1330, 1280, 1210, 1150, 1090, 1060, 830, 740 cm⁻¹;

269
605

$[\alpha]_D^{25} = -305.4^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

Pureza Enantiomérica: 99,9% mediante HPLC quiral;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (dd, $J = 3,8, 3,2$ Hz, 1H, ArH-10), 7,38 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H, ArH-3), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,94 (s, 1H, H-6), 0,70 (s, 9H, terc-butilo);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 134,9 (s, 1C, ArC-6a), 131,7 (s, 1C, ArC-4a), 130,4 (s, 1C, ArC-10b), 130,3 (s, 1C, ArC-4), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-8), 127,1 (s, 1C, ArC-2), 127,0 (s, 2C, ArC-7,9), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 122,7 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,8 (s, 1C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6), 26,5 (s, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6);

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,17; H, 5,91; N, 3,42.

*La configuración absoluta se asignó mediante la comparación de las propiedades físicas y ópticas de los materiales iniciales y otros enantiómeros ópticos, y los resultados de los experimentos de difracción de rayos X de un solo cristal en (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-

dihidrofenantridina y 4-[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol.

EJEMPLO 16

Paso a)

(S)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (4,26 g, 10,45 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna (S,S) Whelk-00 (25 cm x 2 cm), levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 14,25 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio (S)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina* (1,47 g, 3,61 mmol, 35%) como un solo enantiómero* cristalino, incoloro, homogéneo (agujas), punto de fusión 156°C-158°C;

T_R = 14.25 minutos

MS [(+ESI), m/z]: 408 $[M+H]^+$;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740 cm^{-1} ;

607

$[\alpha]_D^{25} = +272,81^\circ$ ($c = 5,364$ mg / 0,536 mL, CHCl_3);

Pureza Enantiomérica: 99,5% mediante HPLC quiral;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,73 (dd, $J = 7,8$, 1,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (dd, $J = 8,1$, 1,1 Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd, $J = 5,5$, 2,9 Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,33 (td, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H, ArH-2), 7,17 - 7,13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,95 (s, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3-4'$), 0,71 (s, 9H, *terc*-butilo);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,8 (s, 1C, ArC-6a), 131,5 (s, 1C, ArC-4a), 130,5 (s, 1C), 130,3 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 122,8 (s, 1C), 113,3 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,5 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, $-\text{OCH}_3-4'$), 36,8 (s, 1C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3-6$), 26,5 (s, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3-6$);

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44.

Hallado: C, 70,69; H, 6,04; N, 3,27.

*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

4-([(S)-6-*terc*-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*

221
608

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-terc-butyl-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,35 g, 3,31 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 12, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[[[(S)-6-terc-butylfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenil* (0,975 g, 2,49 mmol, 75%) como un solo enantiómero* cristalino (prismas) incoloro homogéneo, punto de fusión 187°C-189°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

IR (Sólido), $\nu_{\max}$: 3470, 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1320, 1280, 1160, 1150, 1090, 1060, 830, 740 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} = +310,5^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);

Pureza Enantiomérica: 100,0% mediante HPLC quiral;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,09 (s, 1H, -OH-4'), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H, ArH-10), 7,34 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,27 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H, ArH-2), 7,15 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,81 (ddd, J = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,28 (ddd, J = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,90 (s, 1H, H-6), 0,67 (s, 9H, terc-butilo);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 161,6 (s, 1C, ArC'-4'), 135,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,4 (s, 1C, ArC-4a), 131,1 (s, 1C, ArC-10b), 131,0 (s, 1C, ArC-4), 129,8 (s, 1C, ArC-10a), 129,3 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,8 (s, 1C, ArC'-1'), 128,7 (s, 1C, ArC-3), 128,2 (s, 1C, ArC-8), 127,7 (s, 3C, ArC-2,7,9), 124,1 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 115,2 (s, 2C, ArC'-3',5'), 66,1 (s, 1C, C-6), 37,4 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 27,2 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Análisis calculado para C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,17; H, 5,93; N, 3,46.

*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

EJEMPLO 17

Paso a)

2-Bromo-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,43 g, 3,5 mmol) y bromo (4,0 g, 25,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de acetato

610

de etilo-éter dietílico-hexano, 2-bromo-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,13 g, 2,32 mmol, 66%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 195°C-198°C;

MS [(+ESI), m/z]: 486/488 $[M+H]^+$, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1330, 1270, 1160 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,94 (s, 1H, ArH-1), 7,58 (m, 2H, ArH-3,4), 7,19 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH-10), 7,20 - 7,14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,99 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,9$ Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,55 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'),), 4,97 (s, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH₃-4'), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,3 (s, 1C, ArC'-4'), 134,1 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 131,6 (s, 1C, ArC-10b), 131,0 (s, 1C, ArC-4), 130,1 (s, 1C, ArC-10a), 129,3 (s, 1C, ArC'-1'), 129,0 (s, 1C, ArC-3), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,4 (s, 1C, ArC-8), 127,8 (s, 1C, ArC-2), 127,7 (s, 1C, ArC-9), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,2 (s, 1C, ArC-10), 120,1 (s, 1C, ArC-1), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH₃-4'), 36,9 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Análisis calculado para C₂₄H₂₄BrNO₃S: C, 59,26; H, 4,97; N, 2,88. Hallado: C, 59,07; H, 5,03; N, 2,67.

611

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,610 g, 1,25 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (10 ml, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b, y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,440 g, 0,93 mmol, 75%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 245°C-247°C;

MS [(-ESI), m/z]: 470/472 [M-H]⁻, contiene un átomo de bromo;

MS [(+ESI), m/z]: 472/474 [M+H]⁺, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν_{max} : 3400, 1600, 1580, 1495, 1480, 1440, 1320, 1150, 1145, 1080, 1060, 840 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,20 (s, 1H, -OH-4'), 7,94 (s, 1H, ArH-1), 7,58 - 7,55 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7,21 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,89 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,9 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,35 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,9 Hz, 2H, ArH'-3',5'),), 4,95 (s, 1H, H-6), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C, ArC-10b),

6/2

130,9 (s, 1C, ArC-4), 130,0 (s, 1C, ArC-10a), 129,2 (s, 1C, ArC'-1'), 129,0 (s, 1C, ArC-3), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,7 (s, 2C, ArC-2,8), 126,8 (s, 1C, ArC-9), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 119,9 (s, 1C, ArC-1), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,9 (s, 1C, -C(CH₃)₃-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH₃)₃-6);

Análisis calculado para C₂₃H₂₂BrNO₃S: C, 58,48; H, 4,69; N, 2,96. Hallado: C, 58,42; H, 4,70; N, 2,81.

EJEMPLO 18

Paso a)

6-Etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de fenantridina (25 g, 139 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) se enfrió a -78°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de etillitio¹ 0,62 M en éter dietílico (225 ml, 139 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres a cuatro horas. La reacción se enfrió a -78°C y se enfrió con agua. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con éter dietílico, y la fase orgánica se lavó en secuencia con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó en vacío, para dar 6-etil-5,6-

dihidrofenantridina como un sólido crudo (26 g, 124 mmol, 89%).

Una solución de 6-etil-5,6-dihidrofenantridina (14 g, 69,2 mmol) en clouro de 4-metoxibencenosulfonilo (17,2 g, 83 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a 80°C toda la noche. El solvente se evaporó en vacío; y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna preparativa sobre gel de sílice, levigando con un gradiente y una mezcla de diclorometano-hexano (50:50 a 100:0). Después de la evaporación del solvente, el residuo se cristalizó desde éter dietílico, dando el compuesto del título (22,8 g, 60,1 mmol, 87%) como un sólido cristalino incoloro, que se caracterizó por LCMS (ES+, FA, CV=5) y ¹H NMR.

Nota 1: El etillitio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Org. Synth., Coll. Vol. VII, 293.

Paso b)

4-[(6-Etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución agitada y enfriada de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (38 mg, 100 µmol) en diclorometano (2 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en

diclorometano (500 μ l, 500 μ mol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La mezcla de la reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (600 μ l). El solvente se removi6 en vacío para dar el compuesto del título (36,5 mg, 100 μ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5);

LCMS [(+ESI), m/z]: 366 $[M+H]^+$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz, 1H, ArH-4), 7,37 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H, ArH-3), 7,30 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H, ArH-2), 7,28 (d, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H, ArH-10), 7,20 - 7,04 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6), 4,96 (s, 1H, -OH), 1,48 (quinteto, $J = 7,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$);

EJEMPLO 19

Paso a)

2-Bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (6,0 g, 15,8 mmol) en diclorometano

615-279

(800 ml) se trató gota a gota con exceso de bromo (2,1 ml, 41 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo y se agregó bromo adicional (1,0 ml, 10 mmol). La reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo. El sólido crudo se cristalizó desde una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1) y dio el compuesto del título (6,3 g, 13,8 mmol, 87%) como un sólido cristalino incoloro.

LCMS [(+ES), m/z]: 458/460 [M+H]⁺, contiene un átomo de bromo.

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (45,8 mg, 100 µmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500 µl, 500 µmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(2-bromo-6-

280
616

etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (44,4 mg, 100 μ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H, ArH-3), 7,26 (dd, 1H, ArH-10), 7,24 - 7,10 (m, 2H, ArH-8-9), 7,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H, ArH-7), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,07 (t, 1H, H-6), 4,83 (s, 1H, -OH-4'), 1,45 (quinteto, J = 7,5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

EJEMPLO 20

Paso a)

6-Etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina, etililitio 0,62 M en éter dietílico, y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso a y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico, 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino incoloro, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=5) y ^1H NMR.

617 281

Paso b)

4-[(6-Etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (39,3 mg, 100 μ mol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500 μ mol, 500 μ mol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (37,9 mg, 100 μ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,78 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H, ArH-4), 7,40 - 7,03 (m, 6H, ArH-2,3,7,8,9,10), 6,80 (d, 1H, ArH'-2'), 6,75 (dd, 1H, ArH'-6'), 6,20 (d, 1H, ArH'-5') 5,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-6), 4,83 (s, 1H, -OH-4'), 1,85 (s, 3H, -CH₃-3'), 1,44 (quinteto, 2H, -CH₂CH₃), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, -CH₂CH₃).

EJEMPLO 21

Paso a)

2-Bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

618 ~~28~~

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina y bromo en exceso de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 19, paso a y dio después de la cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino incoloro que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=5) y ^1H NMR;

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (47,2 mg, 100 μmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500 μl , 500 μmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (45,8 mg, 100 μmol , 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5);

LCMS [(+ESI), m/z]: 458/460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, contiene un átomo de bromo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-1), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz,

1H, ArH-3), 7,24 (dd, 1H, ArH-10), 7,19 (td, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H, ArH-8), 7,16 (td, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H, ArH-9), 7,08 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H, ArH-7), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ArH'-2'), 6,78 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,07 (t, 1H, H-6), 4,90 (s, 1H, -OH-4'), 1,87 (s, 3H, -CH₃-3'), 1,44 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H, -CH₂CH₃), 1,00 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, -CH₂CH₃).

EJEMPLO 22

Paso a)

5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-{(S*)-6-[(R*)-1-metoxipropil]}-

5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a -30°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de sec-butililitio 1,3 M en ciclohexano (15,5 ml, 20,15 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (4,12 g, 20 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se diluyó con éter dietílico (80 ml) y el precipitado blanco (primer diastereómero A) (4,0 g, 10,17 mmol, 51%) se filtró.^{1,3} El filtrado se vertió en un hidróxido de sodio acuoso 1 N, y

620

se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (3,87 g, 9,84 mmol, 49%). El aceite crudo se cristalizó desde éter dietílico para dar el compuesto del título, se enriqueció en el segundo diastereómero B.^{2,3}

Notas:

1. El precipitado blanco comprendía dos diastereómeros en una relación de 88(A):12(B), y se rotuló primer diastereómero A, (S*)(R*).
2. El sólido cristalizado comprendía dos diastereómeros en una relación de 27(A):73(B), y se rotuló el segundo diastereómero B, (R*)(R*).
3. La relación diastereomérica se determinó mediante cromatografía de fase invertida analítica sobre una columna Chromolith® RP-C-18 (4,6 mm x 100 mm) levigando en forma isocrática con 70% de metanol en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético. Diastereómero A, tiempo de retención a 2,36 minutos. Diastereómero B, tiempo de retención a 2,51 minutos. También se utilizó ¹H NMR para estimar la relación diastereomérica.

Paso b)

4-[[(S*)-6-[(R*)-1-Metilpropil]fenantridin-5(6H)-
11]sulfonil)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-{(S*)-6-[(R*)-1-metilpropil]}-5,6-dihidrofenantridina (primer diastereómero A, 0,814 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,69 g, 45 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[[(S*)-6-[(R*)-1-metilpropil]fenantridin-5(6H)-11]sulfonil)fenol (0,425 g, 1,08 mmol, 54%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 115°C-118°C;

MS [(-ESI), m/z]: 392 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3430, 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1320, 1130, 1090, 1075, 830, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,34 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,82 (ddd, J = 8,7, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,31 (ddd, J = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H-6), 1,26 - 1,21 (m,

^1H , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14 - 1,05 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 133,9 (s, 1C, ArC-6a), 133,3 (s, 1C, ArC-4a), 129,9 (s, 1C, ArC-10b), 129,1 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,3 (s, 1C, ArH-8), 127,2 (s, 2C, ArC-7,9), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,2 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 62,5 (s, 1C, C-6), 37,3 (s, 1C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24,7 (s, 1C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15,2 (s, 1C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11,0 (s, 1C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$);

Los experimentos de NMR adicionales (NOE, TOCSY) confirmaron las asignaciones estructurales de ^1H NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,22; H, 5,93; N, 3,43.

EJEMPLO 23

Paso a)

5-[(3,4-Dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a -30°C y se trató gota a

gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de metililitio 1,4 M en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató con cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (4,73 g, 20 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un sólido amarillo crudo (5,3 g, 67%). La cristalización del sólido desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (2,93 g) y una segunda cosecha (0,8 g) (Total: 3,73 g, 9,43 mmol, 47%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión 131°C - 133°C ;

MS [(+ESI), m/z]: 396 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

IR (Sólido), ν_{max} : 1590, 1505, 1440, 1330, 1275, 1230, 1160, 1130, 1080, 1020, 770, 730 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,77 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H, ArH-4), 7,45 - 7,41 (m, 2H, ArH-3,10), 7,38 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH-2), 7,24 (d,

$J = 7,3$ Hz, 1H, ArH-7), 7,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH-8), 7,11 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H, ArH-9), 6,60 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH'-5'), 6,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, ArH'-2'), 5,44 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, -OCH₃-4'), 3,38 (s, 3H, -OCH₃-3'), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 152,0 (s, 1C, ArC'-4'), 147,6 (s, 1C, ArC'-3'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 2C, ArC-3,8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 120,6 (s, 1C, ArC'-6'), 110,4 (s, 1C, ArC'-2'), 108,9 (s, 1C, ArC'-5'), 55,7 (s, 1C, -OCH₃-4'), 55,0 (s, 1C, -OCH₃-3'), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₂H₂₁NO₄S: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54.

Hallado: C, 66,82; H, 5,27; N, 3,22.

Paso b)

4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,2-diol

Una suspensión agitada de 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (988 mg, 2,5 mmol) y ciclohexeno (4,11 g, 50 mmol) se trató con a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en

diclorometano (15 ml, 15 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, al reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un residuo crudo (1,0 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 70% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,523 g, 1,42 mmol, 57%) como un sólido amorfo incoloro, punto de fusión 163°C-165°C;

MS [(-ESI), m/z]: 366 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3400, 1610, 1595, 1520, 1480, 1430, 1340, 1290, 1150, 1075, 775, 730 cm^{-1} ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,59 (br s, 1H, -OH-4'), 9,18 (bs, 1H, -OH-3'), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-2), 7,19 -

7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,46 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH'-2'), 6,41 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,35 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 149,5 (s, 1C, ArC'-4'), 144,5 (s, 1C, ArC'-3'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,2 (s, 1C, ArC-10b), 128,4 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C, ArC-10a), 127,9 (s, 1C, ArC-3), 127,4 (s, 1C, ArC-8), 127,1 (s, 2C, ArC-2,9), 125,9 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 119,1 (s, 1C, ArC'-6'), 114,4 (s, 1C, ArC'-2'), 113,8 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₇NO₄S: C, 65,38; H, 4,66; N, 3,81.

Hallado: C, 65,02; H, 4,65; N, 3,70.

EJEMPLO 24

Ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)- 11)sulfonil]benzoico

Una solución agitada de fenantridina (7,16 g, 40 mmol) en éter dietílico anhidro (40 ml) se enfrió a -30°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de metillitio a 1,4 M en éter dietílico (30 ml, 42 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató con

291
628

ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxibenzoico (9,47 g, 40 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (40 ml), se calentó a temperatura ambiente, y se agregó una solución de N,N-diisopropiletilamina (25,85 g, 200 mmol) en dimetilformamida anhidra (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de la reacción se vertió en una solución de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró y el solvente se evaporó en vacío para dar un sólido amarillo crudo (3,4 g, 21%). El sólido crudo (1,0 g) se purificó mediante cromatografía preparativa de fase invertida sobre una columna Primesphere® 10 C-18 (25 cm x 5 cm), levigando con 56% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético a una velocidad de flujo de 90 ml/min. Después de la evaporación del solvente acetonitrilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó en vacío hacia un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el

compuesto del título (0,46 g, 1,16 mmol) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 225°C-230°C;

MS [(-ESI), m/z]: 394 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3300 (br), 1670, 1605, 1580, 1480, 1440, 1250, 1175, 1080, 775, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,77 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H, ArH-4), 7,45 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,41 - 7,39 (m, 3H, ArH-2,10, ArH'-2'), 7,24 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H, ArH-7), 7,13 (td, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H, ArH-8), 7,10 (td, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 6,93 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170,2 (s, 1C, -C=O-4'), 163,8 (s, 1C, ArC'-4'), 136,0 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC'-6'), 132,3 (s, 1C, ArC-4a), 130,0 (s, 1C, ArC'-2'), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,4 (s, 1C, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,9 (s, 1C, ArC-2), 127,3 (s, 1C, ArC-9), 126,5 (s, 1C, ArC-4), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,8 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 116,9 (s, 1C, ArC'-3'), 112,5 (s, 1C, ArC'-5'), 54,1 (s, 1C, C-6), 21,6 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇NO₅S: C, 63,79; H, 4,33; N, 3,54.

Hallado: C, 63,40; H, 4,29; N, 3,39

EJEMPLO 25**Etil 2-etoxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzoato**

Una suspensión agitada de ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-benzoico (0,5 g, 1,26 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0,36 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de yodoetano (0,405 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó y se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico 1 N y agua. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un producto crudo (0,5 g). el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terc-butílico-hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,239 g, 0,53 mmol, 42%) como un polvo blanco homogéneo, punto de fusión 113°C-115°C;

MS [(+ESI), m/z]: 452 $[M+H]^+$;

IR (Sólido), $\nu_{\max}$: 1710, 1600, 1480, 1440, 1330, 1175, 1150, 1100, 1080, 770, 725 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,72 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (td, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H, ArH-3), 7,38 - 7,34 (m, 2H, ArH-2,10), 7,18 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H, ArH-7), 7,12 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, ArH'-2'), 7,10 - 7,05 (m, 2H, ArH-8,9), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,37 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3-3'$), 3,92 (dq, $J = 14,0, 7,1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3-4'$) 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3-3'$), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3-4'$), 1,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3-6$);

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 163,5 (s, 1C, $-\text{C}=\text{O}$), 160,5 (s, 1C, ArC'-4'), 135,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,3, (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C, ArC'-6'), 129,7 (s, 1C, ArC'-2'), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,9 (s, 1C, ArC-10a o ArC'-1'), 128,4 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,8 (s, 1C, ArC-2), 127,5 (s, 1C, ArC-9), 127,3 (s, 1C, ArC-4), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,8 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 119,5 (s, 2C, ArC'-3'), 112,9 (s, 1C, ArC'-5'), 64,6 (s, 1C, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3-3'$), 60,5 (s, 1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3-4'$), 54,1 (s, 1C, C-6), 21,6 (s, 1C, $-\text{CH}_3-6$), 14,1 (s, 1C, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3-3'$), 14,0 (s, 1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3-4'$);

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: C, 66,50; H, 5,58; N, 3,10.

Hallado: C, 66,70; H, 5,62; N, 2,84.

EJEMPLO 26

**2- (Hidroximetil) -4- [(6-metilfenantridin-5 (6H) -
11)sulfonil]fenol**

Una solución agitada de ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)11)sulfonil]benzoico (1,75 g, 4,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno a través de una jeringa con un complejo de borano-sulfato de metilo 10 M (1,5 ml, 15 mmol). Después de agitar durante cuatro a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml), se concentró en vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución acuosa de carbonato de potasio, agua, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un aceite crudo (1,2 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con una levigación de gradiente de entre el 10% y el 55% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro (0,687 g, 1,8

246
632

mmol). La cristalización del aceite incoloro desde éter dietílico dio el compuesto del título (0,6 g, 1,57 mmol, 35%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 182°C-184°C;

MS [(+ESI), m/z]: 382 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 380 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3520, 3400, 1600, 1590, 1500, 1480, 1440, 1305, 1280, 1155, 1120, 1075, 1010, 730 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,14 (br s, 1H, -OH-4'), 7,76 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H, ArH-4), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,18 - 7,09 (m, 4H, ArH-7,8,9, ArH'-2'), 6,71 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,35 (q, J = 6,9 Hz, 1H, H-6), 4,87 (br s, 1H, -CH₂OH-3'), 4,16 (d, J = 14,5 Hz, 1H, -CH₂OH-3'), 4,07 (d, J = 14,5 Hz, 1H, -CH₂OH-3'), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157,7 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 1C, ArC'-1'), 128,3 (s, 1C, ArC-10a), 128,1 (s, 1C, ArC-3), 127,8 (s, 1C, ArC-8), 127,3 (s, 1C, ArC-2), 127,2 (s, 1C, ArC-9), 126,7 (s, 1C, ArC'-6'), 126,6 (s, 1C, ArC'-2'), 126,4 (s, 1C, ArC'-3'), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s,

1C, ArC'-5'), 57,2 (s, 1C, -CH₂OH-3'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₄S: C, 66,12; H, 5,02; N, 3,67.

Hallado: C, 65,84; H, 5,11; N, 3,45.

EJEMPLO 27

2-Hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)- 11)sulfonil]benzaldehído

4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol (0,5 g, 1,42 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, y hexametilentetramina (0,6 g, 4,28 mmol) se suspendieron en ácido trifluoroacético (5 ml) y reflujo bajo argón durante dos horas. El sólido se disolvió gradualmente. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con agua. El ácido trifluoroacético se removi6 en vacío, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la fase orgánica se evaporó en vacío para dar un aceite naranja rojizo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:3) para dar el

compuesto del título (0,17 g, 0,45 mmol, 31%) como un sólido blanco, punto de fusión 143°C-145°C;

MS [(-ESI), m/z]: 378 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,41 (s, 1H, CHO), 9,94 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH-4), 7,46 - 7,38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH'-2'), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH-7), 7,13 - 7,08 (m, 2H, ArH-8,9), 6,97 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇NO₄S · 0,14 H₂O: C, 66,04; H, 4,56; N, 3,67. Hallado: C, 66,05; H, 4,53; N, 3,54.

EJEMPLO 28

Paso a)

4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución agitada y enfriada de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,13 g, 2,46 mmol) y ciclohexeno (2,5 ml, 24,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con tribromuro de boro (2,5 ml, 24,6 mmol). Después de que se completó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (1 ml). El

solvente se removió en vacío para dar el compuesto del título como un polvo gris (0,982 g, 2,21 mmol, 90%) que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5).

Paso b)

4-[(5-Etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución de 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,982 g, 2,21 mmol) y ácido 3-tiofenoborónico (0,565 g, 4,42 mmol) en 1,4-dioxano se trató con una solución recién preparada y purgada con nitrógeno de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,127 g, 0,110 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (3,31 ml, 6,63 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos y se calentó a 100°C durante hasta seis horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de líquidos a alta presión. Al terminar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (3 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice con levigación de gradiente de entre el 10% y el 20% de acetato de etilo en hexano para

dar el compuesto del título (0,643 g, 1,44 mmol, 65%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 174°C-176°C;

MS [(-ESI), m/z]: 446 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), m/z]: 448,10296 [M+H]⁺. Calculado para C₂₅H₂₂NO₃S₂: 448,10356;

IR (Sólido), ν_{max} : 3410, 1600, 1590, 1495, 1490, 1450, 1325, 1150, 1080, 825 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,14 (s, 1H, -OH-4'), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH-1), 8,04 (dd, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H, 2-tiofeno), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H, ArH-3), 7,71 - 7,64 (m, 4H, ArH-4,10, 4,5-tiofeno), 7,24 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H, H-6), 1,42 (d quinteto, J = 13,4, 7,2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 1,30 (ddq, J = 13,4, 9,8, 7,2 Hz, 1H, -CH₂CH₃-6), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EJEMPLO 29

4-[[6-Etil-2-(3-metoxifenil)fenantridín-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Una solución de 4-[(2-bromo-6-etilfenantridín-5(6H)-il]sulfonil]fenol (1,25 g, 2,70 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (0,822 g, 5,41 mmol) en 1,4-dioxano se

trató con una solución de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,156 g, 0,135 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (4,0 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 28, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica, 4-([6-etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)sulfonil]fenol (1,05 g, 2,23 mmol, 83%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5);

MS [(-ESI), m/z]: 470 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,19 (s, 1H, -OH-4'), 8,03 (s, 1H, ArH-1), 7,71 (m, 3H), 7,31 - 7,19 (m, 6H), 6,94 (d, 2H, ArH'-2',6'), 6,94 (d, 1H, ArH''-4''), 6,36 (d, 2H, ArH'-3',5'), 5,05 (dd, 1H, H-6), 3,84 (s, 3H, -OCH₃-3''), 1,60 - 1,20 (m, 2H, -CH₂CH₃-6), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -CH₂CH₃-6).

EJEMPLO 30

3-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}fenol

Una solución agitada y enfriada de 4-([etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol (0,545 g, 1,36 mmol) y ciclohexeno (1,1 ml, 10,9 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con tribromuro de boro (1,03 ml, 10,9 mmol). Después de que terminó la

levigación, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (1 ml). El solvente se removió en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:3) para dar el compuesto del título (0,473 g, 1,03 mmol, 76%) que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 105°C ;

MS [(+ESI), m/z]: 458 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

MS [(-ESI), m/z]: 456 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$;

HRMS [(+ESI), m/z]: 458,14179 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: 458,14206;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,15 (s, 1H, -OH-4'), 9,53 (s, 1H, -OH-3''), 7,95 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, ArH-1), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,29 - 7,15 (m, 5H), 7,12 (s, 1H, ArH''-2''), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,79 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H, ArH''-4''), 6,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (dd, $J = 9,6, 5,5$ Hz, 1H, H-6), 1,47 - 1,39 (d quinteto, $J = 13,6, 7,2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ -6), 1,34 - 1,25 (ddq, $J = 13,6, 9,6, 7,2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ -6), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ -6).

EJEMPLO 31

Paso a)

**2-(Dibenzo[b,d]furan-4-il)-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-
5,6-dihidrofenantridina**

Una solución de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,5 g, 3,1 mmol) y ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico (1,34 g, 6,3 mmol) en 1,4-dioxano se trató con una solución de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,182 g, 0,15 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (4,74 ml, 9,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 28, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo en hexano (1:9), 2-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-5-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,855 g, 1,56 mmol, 51%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5).

Paso b)

**4-[(2-Dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol**

Una solución agitada y enfriada de 2-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,855 g, 1,56 mmol) y ciclohexeno (1,26 ml, 12,5 mmol) en

diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con tribromuro de boro (1,18 ml, 12,5 mmol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (1 ml). El solvente se removió en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,756 g, 1,42 mmol, 91%) que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 218°C-220°C;

MS [(+ESI), m/z]: 532 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 530 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), m/z]: 532,15748 [M+H]⁺. Calculado para C₃₃H₂₅NO₄S: 532,15771;

IR (Sólido), ν_{max} : 3400, 1600, 1580, 1500, 1490, 1450, 1190, 1170, 1080, 830, 755 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,18 (s, 1H, -OH-4'), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH-1), 8,22 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1H, ArH"-9"), 8,19, (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH"-1"), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H, ArH-3), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH"-3"), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH"-6"), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H, ArH-10), 7,55 (td, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H, ArH"-7"), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H, ArH"-2"), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH"-8"), 7,26 - 7,18 (m, 3H, ArH-7,8,9), 7,00 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,40 (dd, J = 8,7, 2,8

Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,13 (dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz, 1H, H-6), 1,48 (d quinteto, $J = 13,4, 7,2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3-6$), 1,36 (ddq, $J = 13,4, 9,8, 7,2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3-6$), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3-6$).

EJEMPLO 32

Método A

Paso a)

N-(4'-Fluorobifenil-2-il)acetamida

Una solución agitada de 2-yodoanilina (32,6 g, 149 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (20,8 g, 149 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 L) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,20 g, 2,69 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (60 ml). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se extrajo con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un aceite marrón. El aceite marrón se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con una mezcla de acetato de etilo-

hexano (1:4). Después de la evaporación del solvente en vacío, una solución de la 4'-fluoro-bifenil-2-ilamina cruda en diclorometano (75 ml) se trató con piridina (27,7 ml, 343 mmol), anhídrido acético (15,5 ml, 164 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,55 g, 4,5 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml), y la fase orgánica combinada se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 50 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un segundo aceite marrón. Después de que se agregó tolueno y se removió en vacío (3x), el sólido marrón resultante se cristalizó desde acetato de etilo-hexano para dar una primera cosecha del producto deseado (19,0 g). El líquido madre se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:4) para obtener una segunda cosecha (5,0 g). Las cosechas combinadas dieron el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro homogéneo (24,0 g, 70%), punto de fusión 123°C-124°C;

MS [(+ESI), m/z]: 230 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,24 (s, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 8H), 1,87 (s, 3H);

Análisis calculado para $C_{14}H_{12}FNO$: C, 73,35; H, 5,28; N, 6,11.

Hallado: C, 73,09; H, 5,20; N, 5,89.

Paso b)

8-Fluoro-6-metilfenantridina

La N-(4'-fluorofenil-2-il)acetamida (18,5 g, 80,7 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (250 g) y se calentó a 120°C agitando vigorosamente durante 48 horas. La mezcla de la reacción caliente se vertió sobre hielo y se agitó vigorosamente hasta que fue homogénea. Se agregó hidróxido de amonio (28%-30%, acuoso) hasta que el pH fue superior a 8. Se filtró un precipitado blanco, se disolvió en acetato de etilo (250 ml), y se filtró nuevamente. El filtrado combinado se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (15,9 g, 94%), punto de fusión 92°C-93°C;

MS [(+ESI), m/z]: 212 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,63 (dd, $J = 9,0, 5,4$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 3,01 (s, 3H);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,89 (dd, $J = 9,1, 5,6$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 10,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 3,01 (s, 3H);

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN} \cdot 0,10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 78,93; H, 4,83; N, 6,57. Hallado: C, 78,90; H, 4,57; N, 6,58.

Paso c)

Carbonato de 4-(clorosulfonil)fenil etilo

Una solución de 4-hidroxibencensulfonato de sodio dihidratado (50,0 g, 215 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 1,25 N (170 ml, 213 mmol) se trató gota a gota con cloroformato de etilo (20,6 ml, 215 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante doce horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla a 0°C , un precipitado blanco, que se formó en las condiciones de la reacción, se filtró. El sólido se secó en vacío a 70°C . El sólido blanco (40,0 g) se suspendió en tolueno (350 ml) y se trató con N,N -dimetilformamida (6,0 ml) y cloruro de tionilo (22,0 ml, 298 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante doce horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se concentró en vacío y el aceite resultante se solidificó al estar en reposo. El aceite solidificado se disolvió en acetato de etilo-hexano (1:4), se

filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar el cloruro de sulfonilo como un sólido blanco (34,8 g, 61%), punto de fusión 74°C-76°C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso d)

**Carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenilo**

Una solución agitada de 8-fluoro-6-metilfenantridina (8,00 g, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (152 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (7,16 g, 189 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (11,7 ml, 152 mmol) gota a gota a una velocidad adecuada para controlar la evolución de gas y condiciones de la reacción exotérmica. Después de que se terminó de agregar ácido trifluoroacético, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la reacción volvió a la temperatura ambiente; luego se recalentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó lentamente una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio, y se extrajo con éter dietílico (4 x 75 ml).

El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar la dihidrofenantridina como una pasta de color marrón claro. Una solución de la dihidrofenantridina cruda en diclorometano (38 ml) se trató con trietilamina (31,7 ml, 227 mmol) y carbonato de 4-(clorosulfonil)fenil etilo (12,0 g, 45,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio 0,1 N (150 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un aceite marrón viscoso. El aceite marrón se trituró con hexano (25 ml) para dar un sólido de color marrón claro. El sólido de color marrón claro se purificó mediante cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar una primera cosecha del producto deseado. El líquido madre se concentró en vacío, y se purificó mediante la filtración a través de un tapón de gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:4) para obtener una segunda cosecha. Las cosechas combinadas dieron el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (15,2 g, 91%), punto de fusión 136°C-138°C;

MS [(+ESI), m/z]: 442 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,0,

311
647

2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 (td, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

Análisis calculado para $C_{23}H_{20}FNO_5S$: C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17. Hallado: C, 62,51; H, 4,47; N, 2,96.

Paso e)

4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución de carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenilo (0,45 g, 1,02 mmol) en metanol (5,0 ml) se trató con una solución de hidróxido de sodio 1 N (5,1 ml) y se calentó a 75°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el metanol se evaporó en vacío. La mezcla acuosa resultante se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N, se diluyó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido blanco. El sólido se purificó mediante filtración a través de una columna corta de gel de sílice, levigando con acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,34 g, 89%), punto de fusión 188°C;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6 Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆FNO₃S: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79.

Hallado: C, 64,77; H, 4,31; N, 3,76.

Método B

Paso a)

8-Fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (5,27 g, 25,0 mmol), borohidruro de sodio (4,72 g, 125 mmol) y ácido trifluoroacético (8 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml); seguido por trietilamina (20 ml, 150 mmol) en cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (5,67 g, 27,5 mmol) en diclorometano (20 ml), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d, para dar el producto crudo como un sólido marrón. El producto crudo se purificó mediante la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para

dar 8-fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, como un sólido cristalino blanco homogéneo (8,31 g, 87%), punto de fusión 132°C - 138°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈FO₃S: C, 65,78; H, 4,;; 3,65.

Hallado: C, 65,64; H, 4,90; N, 3,51.

Paso b)

4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 8-fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,26 g, 3,29 mmol) y ciclohexeno (6,0 ml, 59 mmol) se trató gota a gota con una solución de tribromuro de boro 1 M (20 ml, 20 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) se agregó gota a gota, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en

vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:19 a 1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (1,1 g, 90%). El punto de fusión, el espectro de masa, y el espectro de NMR de este producto fueron idénticos al material auténtico preparado en el Ejemplo 32, Método A, Paso e.

EJEMPLO 33

Método A

Paso a)

**Carbonato de etil 4-[[8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil]fenilo***

Los enantiómeros del carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil]fenilo (Ejemplo 32, Método A, Paso d) se separaron mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna Chiralcel® OJ-25 x 5 cm) en un Rainin Auto-Prep System®, levigando con etanol a una velocidad de flujo de 10 ml/min. El primer pico con un tiempo de retención de 8,5 minutos fue el compuesto del título;

T_R 8,5 minutos;

35
651

Punto de fusión 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +212,2^\circ$ (c = 1% solución, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 442 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,0 Hz, 2,6, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 8,7 Hz, 2,6, 1H), 5,48 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₃H₂₀FNO₅S: C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17. Hallado: C, 62,44; H, 4,58; N, 3,03.

*La configuración absoluta se asignó mediante la conversión en 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol.

Paso b)

4-([(S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de etil 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenilo (0,05 g, 0,11 mmol), hidróxido de sodio acuoso 2,5 N (2 ml, 5 mmol) y metanol (2 ml), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso e para dar 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol como un sólido (0,04 g, 100%), punto de fusión 193°C;

316
652

$[\alpha]_D^{25} = +267.2^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1,4, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7 Hz, 5,0, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79. Hallado: C, 64,82; H, 4,47; N, 3,71.

*La configuración absoluta se asignó por analogía a (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta de la (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina precedente se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Método B

Paso a)

(S)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 32, Método B, Paso a)

se prepararon mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralpak® AD) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con una mezcla de 2-propanol-hexano (1:9) a una velocidad de flujo de 15 ml/min. El primer pico con un tiempo de retención de 10,0 minutos fue el compuesto del título.

T_R 10,0 minutos;

Punto de fusión 181-182 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +239,3^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

*La configuración absoluta de (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

4-[(S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

(0,75 g, 1,95 mmol), ciclohexeno (7,1 ml, 70,1 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (23 ml, 23 mmol) de acuerdo con un procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método B, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol*, como un sólido homogéneo (0,59 g, 82%), punto de fusión 193°C;

*El espectro de masa y el espectro de NMR de este material fueron idénticos al espectro de masa y al espectro de NMR del material auténtico que se preparó en el Ejemplo 33, Método A, Paso b;

$[\alpha]_D^{25} = +263^\circ$ (1% solución, CHCl_3).

MÉTODO C

Paso a)

1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

Una solución agitada de 2-bromo-5-fluoroacetofenona (11,72 g, 54 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (7,55 g, 54 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (2,20 g, 2,69 mmol, 5% en moles) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (21,6 ml, 108 mmol). La

reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite de color marrón crudo (11,72 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido, preparativa, repetitiva sobre una columna Biotage® 40 Ml de gel de sílice previamente envasada (90 g), levigando con un gradiente de entre el 3% y el 10% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, el compuesto del título como un aceite incoloro purificado (10,2 g, 43,9 mmol, 81%).

Paso b)

1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

Una solución agitada de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (9,10 g, 39,0 mmol) en metanol anhidro (800 ml) se trató con acetato de amonio seco (154,1 g, 2,0 mol) y cianoborohidruro de sodio (5,00 g, 80 mmol). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante quince horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se trató con una solución de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico (2x). La fase orgánica combinada

se lavó en secuencia con agua y ocho veces (o hasta que la amina ya no estaba presente en la capa orgánica) con una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La capa acuosa ácida combinada se filtró para dar un dímero dialquilado, clorhidrato de *N,N*-bis[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]amina (1:1) (0,68 g, 1,40 mmol, 7,2%), como un sólido incoloro, punto de fusión 190°C-193°C. El filtrado acuoso se extrajo con éter dietílico (1x) y se neutralizó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió en vacío por debajo de la temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro transparente homogéneo (5,5 g, 23,6 mmol, 60%) que se solidificó en el congelador, punto de fusión 38°C-40°C;

MS [(+ESI), m/z]: 234 [M+H]⁺;

IR (película), ν_{max} : 2967, 1606, 1476, 1447, 1370, 1257, 1199, 1107, 871, 813, 757 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,08 (ancho d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,82 (ancho s, 2H), 3,82 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₁₄H₁₃F₂N: C, 72,09; H, 5,62; N, 6,00.

Hallado: C, 71,51; H, 5,72; N, 6,08.

Paso c)

**2-Óxido de (1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanaminio
· (4R)-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinan-2-
olato**

Una solución de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (2,78, 11,9 mmol) en 2-butanona (15 ml) se agregó a una suspensión agitada de (R)-(+)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (3,27 g, 12 mmol) en 2-butanona (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. Después de enfriar a temperatura ambiente, el matraz se cubrió y se dejó en reposo sin perturbar durante 64 horas. El precipitado blanco (2,74 g, 90,9% basado en la resolución del 50% teórica) se recogió mediante filtración. La pureza quiral del precipitado blanco se determinó mediante LC quiral (98,4%) (+) :: 1,6% (-)), luego el sólido se resuspendió en 2-butanona (100 ml) y se calentó vigorosamente. La mezcla heterogénea se filtró mientras estaba caliente, el sólido se enjuagó con 2-butanona caliente adicional, y se secó a un peso constante (2,66 g, 97%), punto de fusión 269,9°C-272°C;

MS [(+ESI), m/z]: 234 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,54 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,41 (dd, J = 23,1, 10,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 5,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J =

14,4, 7,7 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 8,74 (s, 3H);

Análisis calculado para $C_{14}H_{13}F_2N \cdot C_{12}H_{17}O_5P$: C, 61,78; H, 5,98; N, 2,77. Hallado: C, 61,75; H, 5,70; N, 2,60.

Paso d)

Parte 1)

N-[(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

Una suspensión agitada de 2-óxido de (1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanaminio · (4R)-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinan-2-olato (2,53 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató secuencialmente con trietilamina (1,39 ml, 10 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,04 g, 5,05 mmol). El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de ocho horas, aún estaba presente un 5% de la amina inicial. Se agregó una alícuota adicional de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (52 mg, 0,25 mmol, 5% en moles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. El monitoreo mediante LCMS indicó la formación completa de un solo producto. El solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se

3/3
659

lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (1,8 g, 89%, 99,2% ee), punto de fusión 133°C-135°C;

$[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (c = 10,1 mg/mL en CHCl₃);

Pureza mediante LC quiral: 99,2% ee;

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,11224 [M+H]⁺. Calculado para C₂₁H₁₉F₂NO₃S: 404,11265

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Paso d)

Parte 2a)

N-[1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

Una solución agitada de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,26 g, 1,12 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,23 g, 1,12 mmol) y piridina (0,09 g, 1,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2x) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se evaporó a un residuo que, después de la cristalización desde acetato de etilo-hexano, dio el compuesto del título (0,22 g, 0,53 mmol, 48%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo racémico, punto de fusión 182°C-184°C;

MS [(+ESI), m/z]: 404 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 402 $[M-H]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3241, 1594, 1480, 1325, 1263, 1154, 1083, 1026, 917, 835, 768, 671 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, rotómero principal), 4,10 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 8,09 (ancho s, 1H, rotómero principal), existe como una relación de 2:1 de los rotómeros;

325
661

Análisis calculado para $C_{21}H_{19}F_2NO_3S$: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,54; H, 4,84; N, 3,24.

Paso d)

Parte 2b)

N-[(1R)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida*

Los enantiómeros de N-[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 50% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 15 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención a 5,4 minutos y se monitoreó mediante detección de radiación ultravioleta dio N-[(1R)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-

metoxibencensulfonamida* (0,05 g, 0,13 mmol, 50%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 133°C-135°C;

T_R = 5.4 minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +14,9^\circ$ (c = 10,0 mg/mL in $CHCl_3$);

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,11216 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{21}H_{19}F_2NO_3S$: 404,11265;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H, rotómero mayoritario), 3,79 (s, 3H), 4,05 (ancho q, 1H, rotómero

376
662

mayoritario), 4,10 (ancho q, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, rotómero minoritario), 8,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, rotómero mayoritario), existe como una relación de rotómeros de 2:1.

*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la conversión en (6R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta se determinó por analogía con (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina que se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso d)

Parte 2c)

N-[(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida*

Los enantiómeros de N-[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H $\odot$ (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 50% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 15 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío,

el pico dos con un tiempo de retención a 6,7 minutos y se monitoreó mediante detección de radiación ultravioleta, dio N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-

metoxibencensulfonamida* (0,05 g, 0,13 mmol, 50%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 133°C-135°;

$T_R = 6,7$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -15,8^\circ$ (c = 10,0 mg/mL en CHCl_3);

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,11224 $[M+H]^+$. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: 404,11265;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, rotómero minoritario), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, rotómero principal), 3,79 (s, 3H), 4,05 (ancho s, 1H, rotómero principal), 4,10 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 8,09 (ancho s, 1H, rotómero principal), existe como una relación de rotómeros de 2:1.

*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la conversión en (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta se asignó mediante la comparación con la muestra auténtica de (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

determinada mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso e)

(6S)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina*

Una suspensión agitada de N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (1,7 g, 4,2 mmol) y carbonato de potasio (1,16 g, 8,4 mmol) en N,N-dimetilformamda (25 ml) se calentó a 100°C y el progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de 96 horas, se agregó agua (300 ml) con agitación. Un precipitado se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar un sólido purificado. La recristalización del sólido dio (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina* (1,4 g, 87%, >99,9% ee), punto de fusión 196,8°C-198°C; $[\alpha]_D^{25} = +209^\circ$ (c = 11,0 mg/mL in CHCl₃); Pureza de LC quiral: >99,9% ee; MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,44 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 7,18 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,65; H, 4,65; N, 3,65.

*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la comparación con una muestra auténtica de (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfoinil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina sintetizada en el Ejemplo 33, Método B, paso a. La configuración absoluta de la (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso f)

4-[(6S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

El compuesto del título puede obtenerse a partir de N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (Ejemplo 33, Método C, Paso d, Partes 1 o 2c) siguiendo primero el procedimiento que se describió en el Ejemplo 33, Método C, Paso e, seguido por el procedimiento

de desmetilación que se describió en el Ejemplo 33, Método B,
Paso b.

EJEMPLO 34

Método A

Paso a)

**Carbonato de etil 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}fenilo**

Los enantiómeros de carbonato de etil 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenilo (Ejemplo 32, Método A, Paso d) se separaron mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralcel® OJ) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con etanol a una velocidad de flujo de 10 ml/min. El segundo pico con un tiempo de retención a 12,6 minutos fue el compuesto del título;

T_R 12,6 minutos;

Punto de fusión 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -217,0^\circ$ (c = 1% solución, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 (td, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H),

381
667

4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

Análisis calculado para $C_{23}H_{20}FNO_3S$: C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17. Hallado: C, 62,50; H, 4,59; N, 3,06.

La configuración absoluta se asignó mediante la conversión en 4-[[(R)*-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol.

Paso b)

4-[[*(R)*-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de etil 4-[[*(R)*-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenilo (0,05 g, 0,11 mmol), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N (2 ml, 5 mmol) y metanol (2 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso e para dar 4-[[*(R)*-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol* como un sólido (0,04 g, 100%), punto de fusión 193°C;

$[\alpha]_D^{25} = -263,0^\circ$ (c = 1% solución, $CHCl_3$);

MS [(−ESI), m/z]: 368 [M−H][−];

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J =$

8,9 Hz, 2H), 6,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}FNO_3S \cdot 0,30 H_2O$: C, 64,09; H, 4,46; N, 3,74. Hallado: C, 63,88; H, 4,31; N, 3,59.

*La configuración absoluta se asignó por analogía con (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta de la (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina precedente se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Método B

Paso a)

(R)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina*

Los enantiómeros de 8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 32, Método B, Paso a) se preparó mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralpak® AD) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con una mezcla de 2-propanol-hexano (1:9) a una velocidad de flujo de 15 ml/min. El segundo pico con un tiempo de retención de 12,8 minutos fue el compuesto del título.

T_R 12,8 minutos;

Punto de fusión 181-182 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -251,0^\circ$ (1% solución, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

*La configuración absoluta se asignó por analogía con (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina.

Paso b)

4-[(R)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl}fenol*

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,74 g, 1,93 mmol), ciclohexeno (7,0 ml, 70,0 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (23 ml, 23 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método B, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4), seguido por la

234
670

trituration desde hexano caliente para dar 4-[[*(R)*-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol* como un sólido (0,52 g, 73%), punto de fusión 193°C;

*Los espectros de masa y los espectros de NMR de este material fueron idénticos al espectro de masa y a los espectros de NMR del material auténtico que se preparó en el Ejemplo 34, Método A, Paso b;

$[\alpha]_D^{25} = -261^\circ$ (1% solución, CHCl_3).

EJEMPLO 35

Paso a)

8-Fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina, (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 0,7 g, 3,3 mmol), mediante el tratamiento borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,4 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencenosulfonilo (0,82 g, 3,7 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de

columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,36 g, 49% desde la dihidrofenantridina);

MS [(+ESI), m/z]: 420 $[M+Na]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,75 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,36 (td, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 5,32 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

Paso b)

4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]-2-metilfenol

Una mezcla de 8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,30 g, 0,75 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,69 g, 1,9 mmol) se trató con tricloruro de boro 1 M en diclorometano (1,9 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trató secuencialmente con agua (20 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y éter (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en

vacío a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:4 a 3:7) para dar el compuesto del título como un sólido homogéneo (0,21 g, 73%), punto de fusión 196°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,78 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 3H), 6,28 (d, 2H), 5,36 (q, 1H), 4,88 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,25 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉FN₃O₃S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,66; H, 4,81; N, 3,50.

EJEMPLO 36

Paso a)

N-(3'-Metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida

Se preparó 3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-ilamina a partir de 2-yodoanilina (3,64 g, 16,7 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (2,54 g, 16,7 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (0,41 g, 0,50 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (6,7 ml, 33,5 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar el compuesto intermedio

bifenil amina como un aceite (2,79 g, 84%). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio precedente bifenil amina (0,75 g, 3,8 mmol), anhídrido acético (1,4 ml, 15 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,05 g, 0,4 mmol) y piridina (1,2 ml, 15 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a para dar N-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida como un sólido (0,60 g, 66%), punto de fusión 105°C-107°C;

MS [(+ESI), m/z]: 242 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,03 (s, 3H);

Análisis calculado para C₁₅H₁₅NO₂: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80.

Hallado: C, 74,35; H, 6,25; N, 5,63.

Paso b)

7-Metoxi-6-metilfenantridina

Y

9-Metoxi-6-metilfenantridina

Una solución agitada de N-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,04 g, 10,2 mmol) en acetamida (205 ml) se trató con oxícloruro fosforoso (4,8 ml, 51 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con una solución de cloruro de

amonio acuoso saturado (500 ml), hidróxido de amonio (hasta pH >10), y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El análisis del producto crudo mediante cromatografía de líquido con un detector de espectros de masa indicó una mezcla de regioisómeros de 2:1. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 0:1 a 3:7), para dar los regioisómeros separados, ambos como sólidos homogéneos: el regioisómero A 7-metoxi (0,61 g, 24%) y el regioisómero B 9-metoxi (1,19 g, 52%);

Regioisómero A: 7-Metoxi-6-metilfenantridina,
punto de fusión 85°C;

MS [(+ESI), m/z]: 224 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,2, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,18 (s, 3H);

Análisis calculado para C₁₅H₁₃NO · 0,60 H₂O: C, 76,97; H, 6,11; N, 5,98. Hallado: C, 76,98; H, 6,15; N, 5,80.

Regioisómero B: 9-Metoxi-6-metilfenantridina,
punto de fusión 85°C;

MS [(+ESI), m/z]: 224 [M+H]⁺;

~~389~~
675

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,46 (m, 1H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H);

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27.

Hallado: C, 80,71; H, 5,83; N, 6,20.

Paso c)

9-Metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 9-metoxi-6-metilfenantridina (0,7 g, 3,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,48 g, 12,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso por separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,5 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,77 g, 3,7 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 9-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo

348
676

(0,45 g, 61% a partir de la dihidrofenantridina), punto de fusión 129°C-130°C;

MS [(+ESI), m/z]: 396 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (dd, J = 8,0 Hz, 1,4, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,37 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₁NO₄S: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54.

Hallado: C, 66,79; H, 5,33; N, 3,44.

Paso d)

5-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 9-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,35 g, 0,89 mmol), yoduro de tetrahidrofenantridina (0,82 g, 2,2 mmol), y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (4,44 ml, 4,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), para dar 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-9-ol como un sólido (0,18 g, 56%), punto de fusión 212°C;

MS [(+ESI), m/z]: 368 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,80 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (d, 2H), 5,37 (q, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,66 (br s, 1H), 1,23 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₇NO₄S: C, 65,38; H, 4,66; N, 3,81.

Hallado: C, 65,02; H, 4,88; N, 3,56.

EJEMPLO 37

Paso a)

9-Metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 9-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,7 g, 3,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,48 g, 12,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,87 g, 3,9 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla

de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 3:7) para dar 9-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,27 g, 33% desde la dihidrofenantridina).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,75 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,29 (td, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 5,33 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,20 (d, 3H).

Paso b)

5-[(4-Metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 9-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,27 g, 0,66 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,61 g, 1,7 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (3,3 ml, 3,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano, para dar 5-[(4-hidroxí-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-9-ol como un sólido homogéneo (0,10 g, 40%);

MS [(-ESI), m/z]: 380 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,07 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,30 (q, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₄S · 0,20 H₂O: C, 65,51; H, 5,08; N, 3,64. Hallado: C, 65,49; H, 4,84; N, 3,51.

EJEMPLO 38

Paso a)

7-Metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 7-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,61 g, 2,7 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,62 g, 16 mmol) y ácido trifluoroacético (0,84 ml, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,85 ml, 6,1 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,67 g, 3,0 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (3 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla

de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 7-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,21 g, 34% a partir de dihidrofenantridina);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,70 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,58 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,03 (d, 3H).

Paso b)

5-[(4-Hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,21 g, 0,51 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,47 g, 1,3 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (3,1 ml, 3,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 3:2), seguido por la titulación desde diclorometano, para dar 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol como un sólido homogéneo (0,10g, 53%), punto de fusión 258°C;

MS [(-ESI), m/z]: 380 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,03 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₄S · 0,5 H₂O: C, 64,60; H, 5,16; N, 3,59. Hallado: C, 64,64; H, 4,93; N, 3,55.

EJEMPLO 39

Paso a)

7-Metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir 7-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,61 g, 2,7 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,62 g, 16 mmol) y ácido trifluoroacético (0,84 ml, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,57 g, 2,8 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (3 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de

etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 7-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco (0,17 g, 33% a partir de dihidrofenantridina);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,71 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,59 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,03 (d, 3H).

Paso b)

5-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,17 g, 0,43 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,39 g, 1,1 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (2,6 ml, 2,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1) seguido por la trituración desde diclorometano, para dar 5-[4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol como un sólido homogéneo (0,096 g, 61%);

MS [(-ESI); m/z]: 366 [M-H] $^-$;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,15 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,33 (td,

1H), 6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,64 (q, 1H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}NO_4S \cdot 0,20 H_2O$: C, 64,74; H, 4,73; N, 3,78. Hallado: C, 64,79; H, 4,64; N, 3,69.

EJEMPLO 40

Paso a)

N-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida

El compuesto intermedio 1,1'-bifenilamina se preparó a partir de 2-yodoanilina (16,5 g, 75,3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (10,5 g, 75,3 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,60 g, 0,73 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (30 ml, 150 mmol). En un segundo paso separado la 1,1'-bifenilamina se trató con anhídrido propiónico (10,6 g, 82,8 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,46 g, 3,8 mmol) y piridina (24,0 ml, 301 mmol) en diclorometano, de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (10,6 g, 58%), punto de fusión 101°C;

MS [(+ESI), m/z]: 244 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,12 (s, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 8H), 2,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

348
684

Análisis calculado para $C_{15}H_{14}FNO$: C, 74,06; H, 5,80; N, 5,76.

Hallado: C, 73,91; H, 5,83; N, 5,63.

Paso b)

6-Etil-8-fluorofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (5,00 g, 20,6 mmol) y oxiclورو fosforoso (9,6 ml, 103 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 36, Paso b para dar, después de la purificación mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 6-etil-8-fluorofenantridina como un sólido blanco (1,43 g, 31%, punto de fusión 105°C-106°C;

MS [(+ESI), m/z]: 226 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,93 (dd, $J = 9,1, 5,6$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 10,3, 2,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 3,34 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}FN$: C, 79,98; H, 5,37; N, 6,22.

Hallado: C, 79,71; H, 5,20; N, 6,09.

Paso c)

343
685

**6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluorofenantridina (1,10 g, 4,88 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,11 g, 29,3 mmol) y ácido trifluoroacético (1,50 ml, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (4,1 g, 29,3 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,11 g, 5,37 mmol) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 3:7) para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino blanco homogéneo (1,67 g, 87%), punto de fusión 153°C-156°C;

MS [(+ESI), m/z]: 398 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,90 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₀FO₃S: C, 66,48; H, 5,07; N, 3,52. Hallado: C, 66,25; H, 4,96; N, 3,45.

Paso d)

4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,51 g, 1,3 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,2 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo al procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante la cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 2:3), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano, para dar 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)sulfonil]fenol como un sólido (0,36 g, 94%), punto de fusión 151°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,21 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,96 (td, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,37 (d, 2H), 5,09 (dd, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈FNO₃S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,55; H, 4,64; N, 3,56.

EJEMPLO 41

Paso a)

6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-fenantridina (Ejemplo 40, Paso b, 0,79 g, 3,48 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,79 g, 21 mmol) y ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). En un segundo paso separado la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,8 ml, 6 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,66 g, 3,0 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:19 a 3:7) para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,57 g, 92% desde la dihidrofenantridina), punto de fusión 140°C;

MS [(+ESI), m/z]: 434 [M+Na]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,72 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Paso b)

4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]-2-metilfenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,53 g, 1,3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,2 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (8,9 ml, 8,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para dar 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-2-metilfenol como un sólido homogéneo (0,25 g, 50%), punto de fusión 181°C;

MS [(-ESI), m/z] 396 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₀FNO₃S · 0,50 H₂O: C, 65,01; H, 5,21; N, 3,45. Hallado: C, 65,23; H, 4,97; N, 3,40.

EJEMPLO 42

Paso a)

N-(3'-Metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida

3'-Metil-1,1'-bifenil-2-ilamina se preparó a partir de 2-yodoanilina (2,97 g, 13,5 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (1,84 g, 13,5 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,33 g, 0,41 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (5,4 ml, 27 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar el compuesto intermedioo bifenilamina como un aceite (2,05 g, 83%). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio precedente bifenilamina (1,89 g, 10,3 mmol), anhídrido propiónico (2,64 ml, 20,6 mmol), ácido 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,12 g, 1,0 mmol) y piridina (3,3 ml, 41 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento, para dar N-(3'-metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (2,45 g, 99%), punto de fusión 83°C;

MS [(-ESI), m/z]: 238 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,08 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H);

Análisis calculado para $C_{16}H_{17}NO$: C, 80,30; H, 7,16; N, 5,85.

Hallado: C, 80,47; H, 7,12; N, 5,78.

Paso b)

6-Etil-7-metilfenantridina

y

6-Etil-9-metilfenantridina

Los compuestos del título se prepararon a partir de N-(3'-metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (2,35 g, 9,82 mmol) y oxiclорuro de fosforoso (4,6 ml, 49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 36, Paso b. Los regioisómeros se purificaron mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:9) para dar los regioisómeros separados como sólidos blancos: regioisómero A 7-metilo (0,25 g, 12%) y regioisómero B 9-metilo (1,59 g, 73%);

Regioisómero A: 6-Etil-7-metilfenantridina,

MS [(+ESI), m/z]: 222 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,53 (dd, $J = 8,2, 0,5$ Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,0, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,50 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Regioisómero B: 6-Etil-9-metilfenantridina,

MS [(+ESI), m/z]: 222 $[M+H]^+$;

~~855~~
691

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,36 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Paso c)

6-Etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-7-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-7-metilfenantridina (0,25 g, 1,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,26 g, 6,8 mmol) y ácido trifluoroacético (0,35 ml, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 6,8 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,47 g, 2,3 mmol) en diclorometano (4 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI), m/z]: 416 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,71 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 5,10 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

386
692

Paso d)

4-[(6-Etil-7-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-7-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,45 g, 1,1 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,00 g, 2,71 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (8,0 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 4-[(6-etil-7-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,11 g, 25%), punto de fusión 167°C-169°C;

MS [(-ESI), m/z]: 378 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,17 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

análisis calculado para C₂₂H₂₁NO₃S: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,35; H, 5,67; N, 3,63.

EJEMPLO 43

Paso a)

~~387~~
693

**6-Etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-
dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-9-metilfenantridina (Ejemplo 32, Paso b, 0,50 g, 2,3 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,51 g, 13,5 mmol) y ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,93 g, 4,50 mmol) en diclorometano (11 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino blanco homogéneo, punto de fusión 133°C;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

388
694

Análisis calculado para $C_{23}H_{23}NO_3S \cdot 0,10 H_2O \cdot 0,26 C_6H_{15}N$: C, 69,97; H, 6,48; N, 4,19. Hallado: C, 69,79; H, 5,97; N, 3,57.

Paso b)

4-[(6-Etil-9-metilfenantridin-6(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,67 g, 1,7 mmol), yoduro de tetrabutilamino (1,5 g, 4,1 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (11,9 ml, 11,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la trituración desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 4-[(6-etil-9-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,23 g, 36%), punto de fusión de 167°C-170°C;

MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,17 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,01 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,87 (t, 3H);

Análisis calculado para $C_{22}H_{21}NO_3S$: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,59; H, 5,47; N, 3,58.

~~329~~
695**EJEMPLO 44****Paso a)****N-(5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida**

Una suspensión agitada vigorosamente de 2-yodoanilina (10,0 g, 45,7 mmol), bromuro de potasio (6,52 g, 54,8 mmol) y molibdato de amonio tetrahidratado (0,57 g, 0,46 mmol) en ácido acético (54 ml) se enfrió a 0°C, se trató con perborato de sodio (7,74 g, 50,3 mmol) y se agitó durante dos horas cuando la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agregar agua y de agitar otra hora, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua, se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una solución de carbonato de potasio acuoso saturado (2 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar el compuesto intermedio, 4-bromo-2-yodoanilina, como un sólido rojo (12,56 g, 92%).

5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-ilamina se preparó a partir del compuesto intermedio precedente, 4-bromo-2-yodoanilina (12,6 g, 42,2 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (5,9 g, 42 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,69 g, 0,84 mmol) y una solución de hidróxido

360
696

de sodio acuoso 5 N (85 ml, 425 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a.

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-ilamina (10,1 g, 37,8 mmol), anhídrido propiónico (5,33 ml, 41,6 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,46 g, 3,8 mmol) y piridina (12,3 ml, 151 mmol), de acuerdo con el mismo procedimiento, para dar N-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (7,74 g, 64% desde 4-bromo-2-yodoanilina), punto de fusión 133°C;

MS [(-ESI), m/z]: 320 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,21 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 2,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₁₅H₁₃BrFNO: C, 55,92; H, 4,07; N, 4,35. Hallado: C, 55,79; H, 4,08; N, 4,31.

Paso b)

2-Bromo-6-etil-8-fluorofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (3,94 g, 12,2 mmol) y ácido polifosfórico (74 g), de acuerdo con el procedimiento y

361
697

en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso b, para dar, después de la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridina como un sólido blanco (3,32 g, 89%), punto de fusión 111°C;

MS [(+ESI), m/z]: 304 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,99 (m, 2H), 8,15 (dd, $J = 10,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 3,33 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

Análisis calculado para C₁₅H₁₁BrFN: C, 59,23; H, 3,65; N, 4,60. Hallado: C, 59,00; H, 3,52; N, 4,44.

Paso c)

2-Bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridina (3,27 g, 10,8 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (2,03 g, 53,8 mmol) y ácido trifluoroacético (3,31 ml, 43,0 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (9,0 ml, 65 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (2,44 g, 11,8 mmol) en diclorometano (11 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A,

~~362~~
696

Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino amarillo homogéneo, punto de fusión 133°C-136°C;

MS [(+ESI), m/z]: 498/500 $[M+Na]^+$, contiene un átomo de bromo;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,93 (td, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,10 (dd, $J = 10,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Paso d)

4-[(2-Bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina (0,61 g, 1,3 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,1 g, 3,1 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la titulación desde una

383
699

mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 4-[(2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,23 g, 38%), punto de fusión 220°C-221°C;

MS [(-ESI), m/z]: 460 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,27 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,41 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇BrFNO₃S: C, 54,56; H, 3,71; N, 3,03. Hallado: C, 54,33; H, 3,77; N, 2,97.

EJEMPLO 45

4-[(2-Bromo-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol

8-Fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,64 g, 1,7 mmol) se trató con tribromuro de boro 1 M en diclorometano (6,6 ml, 6,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante doce horas. Una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) se agregó lentamente a la reacción, seguido por la extracción de la mezcla con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un material crudo. El material crudo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, se

364
200

levigó con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), y el filtrado se concentró en vacío a un sólido. Después de la trituration con diclorometano y de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido homogéneo (0,23 g, 37%), punto de fusión 237°C-239°C;

MS [(-ESI), m/z]: 446 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,30 (br s, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,8 Hz, 2,7, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₅BrFNO₃S: C, 53,58; H, 3,37; N, 3,12. Hallado: C, 53,29; H, 3,17; N, 2,97.

EJEMPLO 46

Paso a)

Cloruro de 3-cloro-4-metoxibencensulfonilo

Una solución agitada de 2-cloroanisol (8,90 ml, 70,1 mmol) en cloroformo (100 ml) se enfrió a 0°C, y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico (9,3 ml, 140 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada (250 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

365
201

filtró y se concentró en vacío a un aceite viscoso que se cristalizó al estar en reposo (8,58 g, 52%), punto de fusión 78°C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Paso b)

6-Etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluorofenantridina (Ejemplo 40, Paso b, 0,40 g, 1,8 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,40 g, 10,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) y cloruro de 3-cloro-4-metoxibencensulfonilo (0,51 g, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d, para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un producto crudo, que se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI), m/z]: 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

366
702

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,72 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,11 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,87 (t, 3H).

Paso c)

2-Cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,41 g, 0,96 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,85 g, 2,3 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (6,7 ml, 6,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 20:80 a 35:65), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 2-cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,16 g, 41%), punto de fusión 174°C-177°C;

MS [(-ESI), m/z]: 416 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,09 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (dd,

1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,90 (t, 3H);

Análisis calculado para $C_{21}H_{17}ClFNO_3S$: C, 60,36; H, 4,10; N, 3,35. Hallado: C, 60,00; H, 4,09; N, 3,24.

EJEMPLO 47

Paso a)

6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-fenil-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,25 g, 0,52 mmol) y ácido fenilborónico (0,06 g, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,01 g, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,2 ml, 1 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se enfrió con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml) y éter dietílico (50 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de

acetato de etilo-hexano (1:4) para dar el compuesto del título como un sólido (0,13 g, 50%);

MS [(+ESI), m/z]: 474 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₈H₂₄FN₃O₃S: C, 71,02; H, 5,11; N, 2,96. Hallado: C, 70,84; H, 5,24; N, 2,80.

Paso b)

4-[(6-Etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-fenil-5,6-dihidrofenantridina (0,13 g, 0,26 mmol) y ciclohexeno (0,48 ml, 4,8 mmol) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,6 ml, 1,6 mmol). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió agregando gota a gota una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml), seguido por la extracción con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y

369
705

se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:4 a 3:7), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,09 g, 71%), punto de fusión 207°C;

MS [(-ESI), m/z]: 458 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,22 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,48 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,41 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,92 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₇H₂₂FO₃S: C, 70,57; H, 4,83; N, 3,05. Hallado: C, 70,27; H, 4,69; N, 2,94.

EJEMPLO 48

Paso a)

8-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,4 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38

570
706

ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) y cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,78 g, 3,8 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 8-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,02 g, 78% desde dihidrofenantridina), punto de fusión 130°C-131°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 5,38 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉FO₃S · 0,15 C₆H₁₅N · 0,50 H₂O: C, 64,53; H, 5,25; N, 3,95. Hallado: C, 64,87; H, 5,05; N, 3,92.

Paso b)

3-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (2,4 ml, 24 mmol) y tribromuro de boro

371
707

1 M en diclorometano (7,8 ml, 7,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), seguido por la trituration desde hexano, para dar 3-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,37 g, 71%), punto de fusión 161°C;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,73 (br s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,42 (q, 1H), 1,14 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆FO₃S · 0,10 C₄H₈O₂ · 0,10 H₂O: C, 64,48; H, 4,51; N, 3,69. Hallado: C, 64,47; H, 4,29; N, 3,48.

EJEMPLO 49

Paso a)

Cloruro de 3-Fluoro-4-metoxibencensulfonilo

Una solución agitada de 2-fluoroanisol (33,7 ml, 301 mmol) en cloroformo (250 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico (50,0 ml, 752 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada (700 ml) y la fase acuosa

separada se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonilo como un sólido blanco fino (58,6 g, 87%), punto de fusión 80°C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,32 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

Paso b)

8-Fluoro-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,7 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (2,7 ml, 19 mmol) y cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonilo (0,78 g, 3,5 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-

325
209

metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,08 g, 84% desde dihidrofenantridina), punto de fusión 146°C-147°C;

MS [(-ESI), m/z]: 460 [M+AcO⁻]⁻;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,35 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇F₂NO₃S: C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 62,59; H, 4,46; N, 3,49.

Paso c)

**2-Fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (2,3 ml, 22 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (7,5 ml, 7,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4),

324
710

seguido mediante la trituración desde hexano, para dar 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,40 g, 82%), punto de fusión 191°C; MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,79 (br s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,44 (q, 1H), 1,44 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₅F₂NO₃S: C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,75; H, 3,80; N, 3,41.

EJEMPLO 50

Paso a)

5-[(3,4-Dimetoxifenil)sulfonil]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,4 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (0,94 g, 3,97 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en

375
711

la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,03 g, 69% a partir de dihidrofenantridina), punto de fusión 152°C-153°C;

MS [(+ESI), m/z]: 414 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,38 (q, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₀FO₄S: C, 63,91; H, 4,88; N, 3,39. Hallado: C, 63,54; H, 4,97; N, 3,30.

Paso b)

4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]bencen-1,2-diol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,2 mmol), ciclohexeno (4,4 ml, 44 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (14,5 ml, 14,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel

326
712

de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:1 a 7:3), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano (2x), para dar 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-bencen-1,2-diol como un sólido homogéneo (0,23 g, 50%), punto de fusión 165°C-170°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,64 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,44 - 6,41 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,37 (q, 1H), 1,13 (d, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆FO₄S · 0,50 CH₂Cl₂: C, 57,55; H, 4,00; N, 3,27. Hallado: C, 57,18; H, 4,14; N, 3,21.

EJEMPLO 51

Paso a)

6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,30 g, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se enfrió a -78°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno con una solución de n-butililitio 1,4 M en hexano (0,9 ml, 1,26 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó yodometano

377
713

(0,08 ml, 1,26 mmol), y la reacción se agitó hasta que llegó a la temperatura ambiente. La reacción se enfrió con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (15 ml, 1,5 mmol) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml). La fase acuosa separada se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo, que se usó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 434 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 6,56 (d, 2H), 5,04 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,85 (t, 3H).

Paso b)

4-[(6-Etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,24 g, 0,58 mmol), ciclohexeno (2,1 ml, 21 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (7,0 ml, 7,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano

378
714

(1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de de acetato de etilo-hexano (2x), para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido (0,14 g, 59%), punto de fusión 197°C-200°C;

MS [(-ESI), m/z]: 396 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,18 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 5,07 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,88 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₀FO₃S · 0,50 H₂O: C, 65,01; H, 5,21; N, 3,45. Hallado: C, 64,98; H, 5,08; N, 3,26.

EJEMPLO 52

Paso a)

6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,35 g, 0,73 mmol), ácido 3-tiofenborónico (0,09 g, 0,73 mmol), un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso (0,3 ml, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el

37
715

Ejemplo 47, Paso a. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar 6-etil-5-fluoro-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina como un sólido (0,18 g, 51%);

MS [(+ESI), m/z]: 480 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,06 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FNO}_3\text{S}_2 \cdot 0,10 \text{ C}_6\text{H}_{14}$: C, 65,44; H, 4,83; N, 2,87. Hallado: C, 65,74; H, 5,05; N, 2,73.

Paso b)

4-[(6-Etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina (0,28 g, 0,58 mmol), ciclohexeno (13 ml, 10,5 mmol) y tribromuro de boro 1 M (3,5 ml, 3,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano

380
716

(1:4) para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,17 g, 63%);

MS [(-ESI), m/z]: 464 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,20 (br s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,91 (t, 3H).

EJEMPLO 53

4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenil 3,3-dimetilbutanoato

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente piridina (0,04 ml, 0,52 mmol) y cloruro de t-butilacetilo (0,04 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de

381
717

acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,05 g, 71%), punto de fusión 128°C;

MS [(+ESI), m/z]: 482 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 2,29 (s, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,91 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₇H₂₈FNO₄S · 0,15 C₆H₁₄ · 0,30 H₂O: C, 67,03; H, 6,19; N, 2,80. Hallado: C, 67,15; H, 6,40; N, 2,40.

EJEMPLO 54

Propionato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)- 11)sulfonil]fenilo

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,06 g, 0,16 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente con piridina (0,05 ml, 0,63 mmol) y cloruro de propionilo (0,03 ml, 0,3 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El

382
7/8

producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar el compuesto del título (0,05, 77%), punto de fusión 111°C-112°C; MS [(+ESI), m/z]: 440 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,76 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 5,16 (dd, 1H), 2,54 (q, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (t, 3H), 0,91 (t, 3H);

Análisis calculado para C₂₄H₂₂FNO₄S: C, 65,59; H, 5,05; N, 3,19. Hallado: C, 65,20; H, 4,98; N, 3,00.

EJEMPLO 55

Benzoato de 4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)- 11)sulfonil]fenilo

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente con piridina (0,04 ml, 0,52 mmol) y cloruro de benzoilo (0,03 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,04 g, 59%);

MS [(+ESI), m/z]: 488 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,06 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (td, 1H), 5,20 (dd, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S} \cdot 0,10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68,73; H, 4,57; N, 2,86. Hallado: C, 68,56; H, 4,30; N, 2,71.

EJEMPLO 56

Paso a)

5-[(3-Fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (7,17 g, 40 mmol), metililitio 1,4 M en éter dietílico (29 ml, 40,6 mmol) y cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonylo (8,99 g, 40 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma

384
720

forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano para dar 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (6,79 g, 17,7 mmol, 44%) como un sólido blancuzco;

MS [(EI), m/z]: 383 $[M]^+$;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,79 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H, ArH-4), 7,39 - 7,47 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, ArH-7), 7,12 - 7,21 (m, 2H, ArH-8,9), 6,73 - 6,82 (m, 3H, ArH'), 5,42 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 3,71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3-4'$), 1,11 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3-6$);

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,84; H, 4,69; N, 3,57.

Paso b)

2-Fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (0,33 ml, 3,25 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (7,8 ml, 7,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando

388
721

secuencialmente con con diclorometano y acetato de etilo para dar 2-fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5-(6H)-il)sulfonil]fenol (0,35 g, 0,96 mmol, 74%) como un sólido amarillo claro, punto de fusión 172°C-174°C;

MS [(-ESI) m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,71(s, 1H, -OH-4'), 7,79 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH-10), 7,37 - 7,45 (m, 2H, ArH-2,3), 7,25 (d, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-7), 7,13 - 7,21 (m, 2H, ArH-8,9), 6,68 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,63 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H, ArH-6'), 6,53 (dd, *J* = 10,7, 8,9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41(q, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,11(d, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆FN₃O₃S·0,15 H₂O: C, 64,56; H, 4,42; N, 3,76. Hallado: C, 64,31; H, 4,17; N, 3,56.

EJEMPLO 57

Paso a)

2-Bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,15 g, 3,0 mmol), bromo (0,61 ml, 12,0 mmol) y ácido acético (30 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se

describió en el Ejemplo 4, paso a. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde acetato de etilo para dar 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,03 g, 2,22 mmol, 74%);

MS [(+ESI), m/z]: 461 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH-3), 7,53 - 7,55 (m, 2H, ArH-4,10), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-8), 7,15 (t, J = Hz, 1H, ArH-9), 6,80 - 6,87 (m, 3H, ArH'-2',5',6'), 5,44 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 3,72 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6).

Paso b)

4-[(2-Bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]-2-fluorofenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5g, 1,08 mmol), ciclohexeno (0,27 ml, 3,58 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,49 ml, 6,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde diclorometano para dar 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]-2-

381
723

fluorofenol (0,15 g, 0,34 mmol, 31%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 203°C-206°C;

MS [(-ESI), m/z]: 446 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,77 (s, 1H, -OH-4'), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH-4), 7,52 - 7,57 (m, 2H, ArH-3,10), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-7), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-8), 7,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,79 (dd, J = 10,7, 2,1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,57 (t, J = 8,6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,43 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₅BrFNO₃S · 0,35 H₂O: C, 52,84; H, 3,48; N, 3,08. Hallado: C, 52,76; H, 3,33; N, 2,98.

EJEMPLO 58

Paso a)

1-Metoxi-2-(trifluorometil)benceno

Una solución agitada de 2-hidroxibenzotrifluoruro (23,0 g, 142 mmol) en 2-butanona (107 ml) se trató con carbonato de potasio (25,51 g, 185 mmol) y yodometano (13,3 ml, 213 mmol). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche bajo argón hasta que la cromatografía de capa delgada mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea. El sólido filtrado se

308
724

lavó con acetona y el filtrado se concentró cuidadosamente en vacío sin calentar. El líquido crudo resultante se purificó mediante destilación al vacío para dar el compuesto del título (21,79 g, 0,124 mol, 74%) como un líquido incoloro.

7,56 (m, 2H, ArH-4,5), 7,20 (m, 1H, ArH-6), 7,03 (m, 1H, ArH-3), 3,83 (s, 3H, -OCH₃-1).

Paso b)

Cloruro de 4-Metoxi-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo

Una solución de 1-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 56,8 mmol) en cloroformo seco (76 ml) se enfrió a 0°C y se trató con ácido clorosulfónico (7,55 ml, 113,5 mmol) gota a gota bajo argón. Después de que se termina el agregado, la mezcla de la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se enfrió vertiendo la mezcla lentamente sobre hielo. La fase acuosa separada se extrajo con cloroformo (3x) La fase orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (2x) y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en vacío para dar el compuesto del título (8,77 g, 31,9 mmol, 56%) como un sólido gris;

MS [(+ESI), m/z]: 274 [M+H]⁺;

389
725

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,81 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H, ArH-6), 7,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz, ArH-2), 7,20 (d, 1H, J = 8,7 Hz, ArH-5), 3,89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ -4);

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 34,99; H, 2,2.

Hallado: C, 34,98, H, 2,1.

Paso c)

5-[(4-Metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (5,38 g, 30 mmol), metillitio 1,4 M en éter dietílico (21,8 ml, 30,5 mmol), y cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)bencensulfonilo (8,24 g, 30 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar 5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (5,75 g, 13,27 mmol, 44%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH-4), 7,49 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 - 7,09 (m, 3H,

370
726

ArH-8,9, ArH'-6'), 6,98 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH'-2'), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 3,77 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₂H₁₈F₃NO₃S: C, 60,96; H, 4,19; N, 3,23. Hallado: C, 60,88; H, 4,1; N, 3,03.

Paso d)

4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5 g, 1,15 mmol), ciclohexeno (0,29 ml, 2,88 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,92 ml, 6,92 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenol (0,044 g, 0,104 mmol, 9%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 213°C-215°C;

MS [(-ESI) m/z]: 418 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11,44 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,47 - 7,40 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH-7),

39+
727

7,18 - 7,10 (m, 2H, ArH-8,9), 6,99 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H, ArH'-6'), 6,94 (s, 1H, ArH'-2'), 6,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₆F₃NO₃S · 0,20 CH₂Cl₂ · 0,20 H₂O: C, 57,87; H, 3,85; N, 3,18. Hallado: C, 57,75; H, 3,91; N, 3,05.

EJEMPLO 59

Paso a)

Cloruro de 4-Metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-1,3-dimetilbenceno (6,81 g, 50 mmol) y ácido clorosulfónico (6,65 ml, 100 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 58, paso b para dar cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo (7,43 g, 31,3 mmol, 63%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 234 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,24 (s, 2H, ArH-2,6), 3,62 (s, 3H, -OCH₃-4), 2,19 (s, 6H, -CH₃-3,5);

Análisis calculado para C₉H₁₁ClO₃S · 0,3 H₂O: C, 45,02; H, 4,87. Hallado: C, 44,92; H, 4,78.

Paso b)

392
728

**5-[(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (3,58 g, 20 mmol), metililitio 1,4 M en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo (4,69 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar 5-[(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (4,86 g, 12,6 mmol, 62%) como un sólido;

MS [(+ESI), m/z]: 394 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,45 - 7,38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,21 - 7,16 (m, 2H, ArH-7,8), 7,10 (t, J = 7,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,60 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H, H-6), 3,48 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,85 (s, 6H, -CH₃-3',5'), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₃H₂₃NO₃S: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 80,08; H, 5,84; N, 3,45.

Paso c)

2,6-Dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,0 g, 2,54 mmol), ciclohexeno (0,54 ml, 6,36 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15,3 ml, 15,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 2,6-dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,79 g, 2,0 mmol, 82%) como un sólido blanco, punto de fusión 211°C-213°C; MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,93 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,34 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,22 - 7,17 (m, 2H, ArH-7,8), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H, ArH-9), 6,52 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,79 (s, 6H, -CH₃-3',5'), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₂H₂₁NO₃S · 0,65 H₂O: C, 67,55; H, 5,75; N, 3,58. Hallado: C, 67,43; H, 5,55; N, 3,44.

EJEMPLO 60

Paso a)

4'-Metil-1,1'-bifenil-2-amina

394
730

Una solución agitada de 2-yodoanilina (5,0 g, 22,8 mmol), y ácido 4-metilfenilborónico (3,1 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano se trató bajo argón con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,37 g, 0,46 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5,0 N (9,1 ml, 45,7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:12) para dar el compuesto del título (3,26 g, 17,8 mmol, 78%) como un gel naranja;

MS [(+ESI), m/z]: 184 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 7,02 (t, 1H, ArH-5), 6,95 (d, J = 7,6, 1H, ArH-6), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH-3), 6,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H, ArH-4), 4,69 (s, 2H, -NH₂-2), 2,33 (s, 3H, -CH₃-4');

Análisis calculado para C₁₃H₁₃N: C, 85,21; H, 7,15; N, 7,64.

Hallado: C, 85,0; H, 7,15; N, 7,55.

Paso b)

395
731**N-(4'-Metil-1,1'-bifenil-2-il)acetamida**

Una solución agitada de 4'-metil-1,1'-bifenil-2-amina (3,09 g, 16,87 mmol) en diclorometano se trató con anhídrido acético (1,75 ml, 18,6 mmol), piridina (3,14 ml, 38,8 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,062 g, 0,506 mmol). Después de agitar bajo argón durante 16 horas, una solución de amonio acuoso saturado (5 ml) se agregó a la mezcla de la reacción y se continuó agitando otros 30 minutos. La mezcla de la reacción se vertió en una solución de ácido clorhídrico 0,1 N. La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3x). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se removió en vacío. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (3,17 g, 14,1 mmol, 83%) como un sólido cristalino incoloro;

MS [(+ESI), m/z]: 226 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,16 (s, 1H, NH), 7,45 - 7,22 (m, 8H, ArH), 2,34 (s, 3H, CH₃-3',5'), 1,88 (s, 3H, -C(O)CH₃);

Análisis calculado para C₁₅H₁₅NO: C, 79,97; H, 6,71; N, 6,22.

Hallado: C, 80,13; H, 6,76; N, 6,11.

Paso c)

396
732**6,8-Dimetilfenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-metil-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (3,05 g, 13,5 mmol) y ácido polifosfórico (40 g) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, paso b. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 6,8-dimetilfenantridina (2,04 g, 9,82 mmol, 73%) como un sólido amarillo claro;

MS [(+ESI), m/z]: 208 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH-1), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-4), 8,11 (s, 1H, ArH-7), 7,97 (d, J = 8,1, 1H, ArH-10), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH-9), 7,71 - 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H, ArH-2), 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-3), 2,94 (s, 3H, -CH₃-6), 2,58 (s, 3H, -CH₃-8);

Análisis calculado para C₁₅H₁₃N: C, 86,92; H, 6,32; N, 6,76.

Hallado: C, 86,65; H, 6,35; N, 6,62.

Paso d)

5-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-6,8-dimetil-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de 6,8-dimetilfenantridina (1,95 g, 9,41 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se trató con borohidruro de

397
733

sodio (1,42 g, 37,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,72 ml, 9,41 mmol). Después de agitar toda la noche bajo argón, se agregó otro equivalente de borohidruro de sodio y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una mezcla de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a una dihidrofenantridina cruda. Una solución de dihidrofenantridina cruda en diclorometano (25 ml) se trató con trietilamina (5,25 ml, 37,63 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (2,14 g, 10,3 mmol). Después de agitar durante 18 hrs bajo argón a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (2x). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó en vacío a un sólido naranja. El sólido naranja se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar el compuesto del título (1,61 g, 4,24 mmol, 45%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 380 [M+H]⁺;

393
734

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH-4), 7,39 - 7,31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,00 (s, 1H, ArH-7), 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH-9), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,31 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-6), 3,63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3-4'$), 2,25 (s, 3H, $-\text{CH}_3-8$), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3-6$);

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,31; H, 5,42; N, 3,57.

Paso e)

4-[(6,8-Dimetilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6,8-dimetil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,58 mmol), ciclohexeno (0,4 ml, 3,95 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (9,5 ml, 9,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(6,8-dimetilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,31 g, 0,85 mmol, 54%) como un sólido blanco, punto de fusión 111°C - 113°C ;

MS [(-ESI), m/z]: 364 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

399
735

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,20 (s, 1H, OH-4'), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-4), 7,38 - 7,31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,01 (s, 1H, ArH-7), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,31 (q, J = 6,9 Hz, 1H, H-6), 2,25 (s, 3H, -CH₃-8), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H, -CH₃-6);
 Análisis calculado para C₂₁H₁₉NO₃S · 0,40 H₂O: C, 67,68; H, 5,36; N, 3,76. Hallado: C, 67,45; H, 5,16; N, 3,64.

EJEMPLO 61

Paso a)

4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodoanilina (5,0 g, 22,83 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (3,57 g, 22,8 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,373 g, 0,46 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5,0 M (9,1 ml, 45,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 60, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:12) para dar 4'-cloro-1,1'-bifenil-2-amina (3,67 g, 18,0 mmol, 79%) como un aceite naranja;

400
736

MS [(+ESI), m/z]: 204 $[M+H]^+$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{ArH}'-3',5'$), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{ArH}'-2',6'$), 7,04 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H, $\text{ArH}-5$), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{ArH}-6$), 6,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{ArH}-3$), 6,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{ArH}-4$), 4,80 (s, 2H, NH_2-2);

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN} \cdot 0,05 \text{ H}_2\text{O}$: C, 70,46; H, 4,98; N, 6,85. Hallado: C, 70,3; H, 4,88; N, 6,86.

Paso b)

$\text{N}'-(4'\text{-Cloro-1,1'-bifenil-2-il})\text{acetamida}$

El compuesto del título se preparó a partir de 4'-cloro-1,1'-bifenil-2-amina (3,5 g, 17,19 mmol), anhídrido acético (1,79 ml, 18,9 mmol), piridina (3,2 ml, 39,5 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,06 g, 0,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 60, paso b. El producto se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar N-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,16 g, 8,78 mmol, 51%) como un sólido blanco;

MS [(-ESI), m/z]: 244 $[M-H]^-$;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,28 (s, 1H, -NH), 7,49 - 7,26 (m, 8H, ArH), 1,87 (s, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$);

401
737

Análisis calculado para $C_{14}H_{12}ClNO$: C, 68,44; H, 4,92; N, 5,7.

Hallado: C, 68,39; H, 4,92; N, 5,62.

Paso c)

8-Cloro-6-metilfenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,1 g, 8,55 mmol) y ácido polifosfórico (25,3 g) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso b. El producto crudo se recristalizó desde una mezcla de hexano-acetato de etilo para dar 8-cloro-6-metilfenantridina (1,66 g, 7,28 mmol, 85%) como un sólido blancuzco;

MS [(+ESI), m/z]: 228 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H, ArH-1), 8,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH-4), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H, ArH-7), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-10), 7,95 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H, ArH-9), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-2), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-3), 2,96 (s, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para $C_{14}H_{10}ClN$: C, 73,85; H, 4,43; N, 6,15.

Hallado: C, 73,53; H, 4,37; N, 6,05.

Paso d)

8-Cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

402
738

Una solución agitada de 8-cloro-6-metilfenantridina (1,6 g, 7,03 mmol) en tetrahidrofurano (67 ml) se trató con borohidruro de sodio (2,13 g, 56,2 mmol) y ácido trifluoroacético (1,08 ml, 3,51 mmol) y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una mezcla de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a una dihidrofenantridina cruda. Una solución de la dihidrofenantridina en diclorometano (19 ml) se trató con trietilamina (3,9 ml, 28,1 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,60 g, 7,73 mmol). Después de agitar durante 18 horas bajo argón a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N, y se extrajo con diclorometano (2x). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó en vacío a un sólido naranja. El sólido naranja se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar el compuesto del título (1,65 g, 4,11 mmol, 59%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 400 [M+H]⁺;

403
739

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 - 7,36 (m, 4H, ArH-2,3,7,10), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,99 (dd, J = 11,7, 2,9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,60 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 2H, ArH'3',5'), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H, H-6), 3,66 (s, 3H, -OCH₃-4'), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃S: C, 63,07; H, 4,54; N, 3,5. Hallado: C, 62,96; H, 4,67; N, 3,34.

Paso e)

4-[(8-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,50 mmol), ciclohexeno (0,304 ml, 3,75 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,24 g, 0,63 mmol, 42%) como un sólido blanco, punto de fusión 176°C-178°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,23 (s, 1H, -OH-4'), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H,

~~484~~
740

ArH-4), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH-10), 7,46 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,7), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H, ArH-9), 6,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆ClNO₃S · 0,45 H₂O: C, 60,97; H, 4,32; N, 3,56. Hallado: C, 60,95; H, 4,01; N, 3,43.

EJEMPLO 62

Paso a)

2-Bromo-8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,9 g, 2,38 mmol), bromo (0,12 ml, 9,50 mmol) y ácido acético glacial (24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:3 a 1:1) para dar 2-bromo-8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,70 g, 1,46 mmol, 61%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 478 [M+H]⁺;

405
741

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H, ArH-4), 7,56 - 7,53 (m, 2H, ArH-3,10), 7,38 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, ArH-7), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H, ArH-9), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6), 3,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ -4'), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$ -6);
Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_3\text{S}$: C, 52,68; H, 3,58; N, 2,93. Hallado: C, 52,98; H, 3,71; N, 2,9.

Paso b)

4-[(4-Bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-8-cloro-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,25 mmol), ciclohexeno (0,32 ml, 3,13 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (7,52 ml, 7,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-[(2-bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,33 g, 0,71 mmol, 56%) como un sólido amarillo claro, punto de fusión 213°C - 215°C ;
MS [(-ESI) m/z]: 462 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

405
742

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,29 (s, 1H, -OH-4'), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 - 7,52 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H, ArH-9), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,43 (q, J = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H, -CH₃-6);

Análisis calculado para C₂₀H₁₅BrClNO₃S: C, 51,69; H, 3,25; N, 3,01. Hallado: C, 51,53; H, 3,26; N, 2,93.

Los ejemplos 63 a 96 se sintetizaron como un conjunto dirigido automatizado en una forma combinatoria de acuerdo con el Procedimiento General A que se describe a continuación.

Procedimiento General A

Paso a)

Una solución 0,25 M de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina (400 μL , 45,8 mg, 100 μmol) en 1,4-dioxano y una solución 0,25 M del ácido aril (o alquil) borónico (800 μL , 200 μmol) en 1,4-dioxano se mezclaron juntos en un frasco de dos dracmas y se trataron con una solución 0,05 M recién preparada de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (300 μL , 5,78 mg, 15 μmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (150 μL , 41,5

~~404~~
743

mg, 300 μ mol). La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos y se calentó a 100°C durante hasta seis horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento. Al terminar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (3 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos y de centrifugar, la fase orgánica se separó y se concentró a un residuo en un frasco limpio, y el producto se confirmó mediante MS (APCI+).

Paso b)

Una solución agitada del producto acoplado de Suzuki del Procedimiento General A, Paso a, y ciclohexeno (100 μ L, 1,0 mmol) en diclorometano (600 μ L) se trató bajo argón en una caja de guantes a -30°C con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (800 μ L, 800 μ mol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (200 μ L) a una velocidad de 1 ml/min. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 ml) y agua (2 ml), se agitó y la fase orgánica se separó y se concentró mediante centrifugación a un residuo. El residuo se diluyó con sulfóxido de dimetilo (800 μ L) y se purificó mediante tecnologías de purificación de alto rendimiento para

408
744

dar el compuesto purificado, que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5).

EJEMPLO 63

2-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 458,14151 [M+H]⁺. Calculado para C₂₇H₂₃NO₄S: 458,14206.

EJEMPLO 64

4-{[6-Etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 488,13407 [M+H]⁺. Calculado para C₂₈H₂₅NO₃S₂: 488,13487.

EJEMPLO 65

4-{[6-Etil-2-[(E)-2-feniletanil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 468,16250 [M+H]⁺. Calculado para C₂₉H₂₅NO₃S: 468,16279.

EJEMPLO 66

4-{[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

459
745

HRMS [(+ESI), m/z]: 518,17747 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{33}H_{27}NO_3S$: 518,17844.

EJEMPLO 67

4-{[2-(3-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol
HRMS [(+ESI), m/z]: 476,10774 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{27}H_{22}ClNO_3S$: 476,10817.

EJEMPLO 68

4-[(6-Etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol
HRMS [(+ESI), m/z]: 493,15815 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{30}H_{24}N_2O_3S$: 493,15804.

EJEMPLO 69

4-[(6-Etil-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol
HRMS [(+ESI), m/z]: 442,14691 $[M+H]^+$. Calculado $C_{27}H_{23}NO_3S$: 442,14714.

EJEMPLO 70

4-{[6-Etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol
HRMS [(+ESI), m/z]: 456,16263 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{25}NO_3S$: 456,16279.

EJEMPLO 71

4-[(6-Etil-2-tiantren-1-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

410
746

HRMS [(+ESI), m/z]: 580,10708 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₃H₂₅NO₃S₃: 580,10694.

EJEMPLO 72

4-([2-(1-Benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil)fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 482,14186 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₉H₂₃NO₄S: 482,14206.

EJEMPLO 73

4-([6-Etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-
11]sulfonil)fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 458,14136 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₇H₂₃NO₄S: 458,14206.

EJEMPLO 74

4-([2-(2-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil)fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 476,10818 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₇H₂₂ClNO₃S: 476,10817.

EJEMPLO 75

4-([6-Etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-11]sulfonil)fenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 470,17797 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₉H₂₇NO₃S: 470,17844.

411
747

EJEMPLO 76

1-(5-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona

HRMS [(+ESI), m/z]: 490,11440 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₇H₂₃NO₄S₂: 490,11413.

EJEMPLO 77

5-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-
2-il}pirimidino-2,4-diol

HRMS [(+ESI), m/z]: 476,12804 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₅H₂₁N₃O₅S: 476,12747.

EJEMPLO 78

4-{[6-Etil-2-(2-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 472,15783 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₈H₂₅NO₄S: 472,15771.

EJEMPLO 79

4-[(6-Etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 462,11896 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₆H₂₃NO₃S₂: 462,11921.

EJEMPLO 80

412
748

4-{[6-Etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 502,15006 $[M+H]^+$. Calculado para
 $C_{29}H_{27}NO_3S_2$: 502,15052.

EJEMPLO 81

4-{[6-Etil-2-[(E)-2-feniletanil]fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 482,17829 $[M+H]^+$. Calculado para
 $C_{30}H_{27}NO_3S$: 482,17844.

EJEMPLO 82

4-{[6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-il]benzeno-1,2-diol

HRMS [(+ESI), m/z]: 488,15249 $[M+H]^+$. Calculado para
 $C_{28}H_{25}NO_5S$: 488,15262.

EJEMPLO 83

4-{[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 532,19391 $[M+H]^+$. Calculado para
 $C_{34}H_{29}NO_3S$: 532,19409.

EJEMPLO 84

4-{[6-Etil-2-(3-hidroxiifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 472,15779 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{23}NO_4S$: 472,15771.

EJEMPLO 85

4-{[2-(3-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 490,12370 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{24}ClNO_3S$: 490,12382.

EJEMPLO 86

4-{[6-Etil-2-[(E)-hept-1-enil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 476,22567 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{29}H_{33}NO_3S$: 476,22539.

EJEMPLO 87

4-{[6-Etil-2-piridin-4-ilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 457,15770 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{27}H_{24}N_2O_3S$: 457,15804.

EJEMPLO 88

~~414~~
750

**4-[(6-Etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 507,17306 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₁H₂₆N₂O₃S: 507,17369.

EJEMPLO 89

**4-[(6-Etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 470,17835 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₉H₂₇NO₃S: 470,17844.

EJEMPLO 90

**4-[[2-(1-Benzotien-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-
2-metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 512,13482 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₀H₂₅NO₃S₂: 512,13487.

EJEMPLO 91

**4-[[2-(1-Benzotien-3-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-
2-metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 512,13470 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₀H₂₅NO₃S₂: 512,13487.

EJEMPLO 92

475
751

**4-[(2-Dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 546,17342 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₄H₂₇NO₄S: 546,17336.

EJEMPLO 93

**4-{[2-(1-Benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 496,15765 [M+H]⁺. Calculado para
C₃₀H₂₅NO₄S: 496,15771.

EJEMPLO 94

**4-{[6-Etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 472,15758 [M+H]⁺. Calculado C₂₈H₂₅NO₄S:
472,15771.

EJEMPLO 95

**4-{[2-(2-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
metilfenol**

HRMS [(+ESI), m/z]: 490,12405 [M+H]⁺. Calculado para
C₂₈H₂₄ClNO₃S: 490,12382.

EJEMPLO 96

416
752

4-{[6-Etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol

HRMS [(+ESI), m/z]: 484,19412 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{30}H_{29}NO_3S$: 484,19409.

EJEMPLO 97

1-(5-{6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona

HRMS [(+ESI), m/z]: 504,12969 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{25}NO_4S_2$: 504,12978.

EJEMPLO 98

5-{6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}pirimidino-2,4-diol

HRMS [(+ESI), m/z]: 490,14349 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{26}H_{23}N_3O_5S$: 490,14312.

EJEMPLO 99

Paso a)

1-(2',4,4'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

Una solución agitada de 2-bromo-5-fluoroacetofenona (11,72 g, 54 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (8,53 g, 54 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio

(II) con diclorometano (2,20 g, 2,69 mmol, 5% en moles) y una solución de hidróxido de sodio (21,6 ml, 108 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se evaporó en vacío hacia un aceite marrón crudo (11,72 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 3% y 10% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, el compuesto del título como un aceite incoloro purificado (7,11 g, 28,4 mmol, 52%);

HRMS [(+ESI), m/z]: 251,06705 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{14}H_9F_3O$: 251,06783;

IR (Película), ν_{max} : 2918, 1695, 1604, 1481, 1424, 1267, 1186, 1139, 1100, 962, 850, 814 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,44 (s, 3H), 7,16 (tdd, $J = 8,5, 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 10,5, 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,50 (td, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H);

Análisis calculado para $C_{14}H_9F_3O$: C, 67,20; H, 3,63; N, 0,00.

Hallado: C, 67,37; H, 3,46; N, 0,00.

Paso b)

1-(2,4,4'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (6,80 g, 27,2 mmol) en metanol anhidro (560 ml) se trató con acetato de amonio seco (108 g, 1,4 mol) y cianoborohidruro de sodio (3,64 g, 56 mmol). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante quince horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se trató con una solución de amoníaco acuoso saturado y se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y ocho veces (o hasta que la amina ya no estaba presente en la capa orgánica) con una solución de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa ácida combinada se filtró para dar un dímero dialquilado, clorhidrato de N,N-bis[1-2',4,4'trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (1:1) (0,86 g, 1,77 mmol, 13%) como un sólido incoloro, punto de fusión 285°C. El filtrado acuoso se extrajo con éter dietílico (1x) y se neutralizó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió en vacío por debajo de la temperatura ambiente para dar el compuesto del título, como un

419
755

aceite incoloro transparente homogéneo (4,30 g, 17,1 mmol, 61%);

HRMS [(+ESI), m/z]: 252,09935 [M+H]⁺. Calculado para C₁₄H₁₂F₃N: 252,09946;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,07 (ancho s, 3H), 2,01 (ancho s, 2H), 3,77 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 3H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H).

Paso c)

4-Metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,62 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre el 5% y el 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min, para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,80 g, 1,90 mmol, 67%) como un

400
756

sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 178°C-180°C;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3241, 1594, 1481, 1425, 1325, 1264, 1145, 1024, 835, 670 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,05 - 7,38 (m, 6H), 7,42 (ddd, J = 8,9, 2,8, 2,2 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H, rotómero principal), 8,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H, rotómero minoritario), existe como una relación de 2:1 de los rotómeros;

Análisis calculado para C₂₁H₁₈F₃NO₃S: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32. Hallado: C, 59,93; H, 4,33 N, 3,34.

Paso d)

3,8-Difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 4-metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,74 g, 1,74 mmol) y carbonato de potasio (0,48 g, 3,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua destilada. Después de agitar toda la noche a temperatura

ambiente, se filtró un precipitado y se secó bajo alto vacío. El precipitado se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de 15% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min par dar, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización desde éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,67 g, 1,65 mmol, 95%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 141°C-143°C;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

IR (Solid), ν_{max} : 1593, 1479, 1340, 1240, 1150, 1071, 960, 811, 699 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,46 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,64 (ddd, J = 9,1, 3,1, 2,1 Hz, 2H), 6,97 (td, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 9,1, 3,1, 2,1 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇F₂NO₃S: C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 63,07; H, 4,22; N, 3,39.

Paso e)

42
758

4-[(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil]fenol*

Una suspensión agitada de 3,8-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 1,74 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a -20°C y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío hacia un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butilico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido racémico incoloro (0,44 g, 1,13 mmol, 65%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min.

425
759

Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención a 13,2 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con 2-propanol-hexano, 4-([(6R)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol* (0,15 g, 0,40 mmol, 23%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 194°C-195°C;

$T_R = 13,2$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -225^\circ$ ($c = 11,7$ mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), m/z]: 388 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[M-H]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3397, 3320, 1586, 1482, 1440, 1241, 1147, 952, 812, 70 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,43 (ddd, $J = 8,8, 2,8, 2,1$ Hz, 2H), 6,95 (ddd, $J = 6,7, 2,8, 2,1$ Hz, 2H), 6,98 (td, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 10,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 10,29 (s, 1H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,67; H, 3,72; N, 3,59.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

429
760

EJEMPLO 100

4-[[(6S)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil]fenol*

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H[®] (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 10% 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 17,6 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta, dio después de la trituración con 2-propaol-hexano, 4-[[(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol* (0,15 g, 0,39 mmol, 22%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 194°C-196°C;

$T_R = 17,6$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +233^\circ$ ($c = 11,0$ mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), m/z]: 388 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[M-H]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3396, 3329, 1586, 1481, 1439, 1327, 1241, 1147, 951, 812, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,43 (ddd, $J = 8,8, 2,8, 1,8$ Hz, 2H), 6,96 (ddd, $J = 8,8, 2,8, 2,1$ Hz, 2H), 6,98 (td, $J = 8,8, 2,8$

425
761

Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 10,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 10,29 (s, 1H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 60,94; H, 3,52; N, 3,50.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 101

Paso a)

**3-Metoxi-N-(1'-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-
il)etil]bencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol), cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,62 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 99, paso c. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Ml sobre gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente,

426
762

un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,96 g, 2,28 mmol, 80%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 129°C-130°C;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻;

IR (Sólido), ν_{max} : 3260, 1594, 1479, 1426, 1325, 1248, 1153, 1079, 917, 866, 681 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,71, (s, 3H, rotámero minoritario), 3,74 (s, 3H, rotámero principal), 4,04 - 4,11 (m, 1H), 6,98 - 7,38 (m, 10H), 8,25 (ancho s, 1H, rotámero minoritario), 8,28 (ancho s, 1H, rotámero principal), existe como una mezcla 2:1 de rotámeros;

Análisis calculado para C₂₁H₁₈F₃NO₃S: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32. Hallado: C, 59,67; H, 4,11; N, 3,17.

Paso b)

3,8-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 3-metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,88 g, 2,1 mmol) y carbonato de potasio (0,58 g, 4,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua

427
763

destilada. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, un precipitado se filtró y se secó bajo alto vacío. El compuesto del título (0,81 g, 2,0 mmol, 96%) se obtuvo como un polvo cristalino fino incoloro, punto de fusión 147°C-149°C;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

IR (Sólido), ν_{max} : 1597, 1477, 1342, 1241, 1160, 1046, 955, 815, 705 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,6 (s, 3H), 5,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₇F₂NO₃S: C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 62,65; H, 3,92; N, 3,44.

Paso c)

3-([(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil)fenol*

Una suspensión agitada de 3,8-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,90 g, 2,24 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a

478
764

temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a -20°C y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío a un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol, como un sólido racémico incoloro (0,55 g, 1,42 mmol, 63%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 18,1 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 3-([(6R)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol* (0,08 g,

429
765

0,20 mmol, 8,9%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo,
punto de fusión 181°C-183°C;

$T_R = 18,1$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -218^\circ$ ($c = 10,5$ mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI), m/z]: 388 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[M-H]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3404, 1605, 1478, 1446, 1305, 1239, 1158,
1067, 959, 822, 709 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,46
(q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J =$
7,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 6,68 (ddd, $J = 8,1, 2,5, 0,8$ Hz, 1H),
6,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,17
(dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,28 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H),
7,41 (dd, $J = 10,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz,
1H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 9,8 (s, 1H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62,01; H, 3,90; N,
3,62. Hallado: C, 61,60; H, 3,76; N, 3,31.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó
arbitrariamente.

EJEMPLO 102

3-{[6S]-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-

il]sulfonil}fenol*

430
766

Los enantiómeros de 3-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H[®] (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 19,6 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 3-([(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol* (0,08 g, 0,20 mmol, 8,9%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 181°C-182°C;

$T_R = 19,6$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +241^\circ$ ($c = 10,0$ mg/mL in CHCl_3);

MS [(-ESI), m/z]: 386 $[\text{M-H}]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3406, 1606, 1479, 1446, 1259, 1160, 1068, 823, 711 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,46 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 7,8, 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,68 (ddd, $J = 8,1, 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,28 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 10,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 9,8 (s, 1H);

431
767

Análisis calculado para $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$: C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,83; H, 3,87; N, 3,51.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 103

Paso a)

2,4-Dimetoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)bencensulfonamida

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (0,71 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,93 g, 2,07 mmol, 73%)

432
768

como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión de 192°C-194°C;

MS [(+ESI), m/z]: 452 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 450 $[M-H]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3281, 1592, 1470, 1421, 1319, 1136, 1022, 817, 681 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 6,36 - 6,56 (m, 2H), 6,98 - 7,14 (m, 3H), 7,22 (ancho t, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,81 (ancho d, $J = 8,0$ Hz, 1H), existe como una mezcla de rotámeros 1:1.

Análisis calculado para $C_{22}H_{20}F_3NO_4S$: C, 58,53; H, 4,47; N, 3,10. Hallado: C, 58,52; H, 4,45 N, 3,13.

Paso b)

5-[(2,4-Dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-difluoro-6-metil-5,6-dihidrofena-tridina

Una suspensión agitada de 2,4-dimetoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,86 g, 1,91 mmol) y carbonato de potasio (0,53 g, 3,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua destilada. Después de agitar a temperatura ambiente, un precipitado se filtró y se secó bajo alto vacío. El compuesto

455
369

del título (0,75 g, 1,74 mmol, 91%) se obtuvo como un polvo cristalino fino incoloro, punto de fusión 112°C-115°C;

MS [(+ESI), m/z]: 432 [M+H]⁺;

IR (Sólido), ν_{max} : 1596, 1480, 1345, 1163, 1067, 965, 811, 699 cm^{-1} ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,35 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 10,6, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₂H₁₉F₂NO₄S: C, 61,24; H, 4,44; N, 3,25. Hallado: C, 61,20; H, 4,42; N, 3,24.

Paso c)

4-([(6S)-3,8-Difluorofenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol

Una suspensión agitada de 5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-difluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,69 g, 1,60 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se

434
770

enfrió a -20° y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío a un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y de la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,3-diol, como un sólido racémico incoloro (0,55 g, 1,42 mmol, 63%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,2-diol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol en una relación de 72/18/10% a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, pico uno con un tiempo de retención de 11,2 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta, después de la trituración con hexano, 4-[(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,3-diol* (0,07 g, 0,17 mmol, 10,8%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 163°C - 165°C ;

$T_R = 11,2$ minutos;

135
771

$[\alpha]_D^{25} = +197^\circ$ (c = 10,4 mg/mL in CHCl_3);

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,07690 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$: 404,07627;

IR (Sólido), ν_{max} : 3394, 1596, 1475, 1404, 1337, 1255, 1145, 1061, 957, 811, 715 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J = 8,8$, 2,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,7$, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,5$, 5,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,8$, 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 104

4-[(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil}benceno-1,3-diol*

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil}benceno-1,3-diol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H $\odot$ (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol en una relación de 72/18/10% a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo d

436
772

retención a 15,7 minutos y monitoreado mediante la detección por radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 4-([(6R)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol* (0,07 g, 0,17 mmol, 10,8%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 153°C-156°C;

$T_R = 15.7$ minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -199^\circ$ ($c = 10.1$ mg/mL in CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 402 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

IR (Sólido), ν_{max} : 3393, 1596, 1475, 1337, 1239, 1145, 1061, 957, 840 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J = 8,8$, 2,3 Hz, 1H), 6,05 - 7,15 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,7$, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,8$, 5,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,8$, 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 59,55; H, 3,75; N, 3,47. Hallado: C, 58,82; H, 3,54; N, 2,34.

*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

EJEMPLO 105

Paso a)

437
773**1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona**

Ácido 2,4-difluorofenilborónico (9,47 g, 60 mmol), bromuro tetrabutilamonio (16,1 g, 50 mmol) y carbonato de potasio (20,7 g, 150 mmol) se agregaron a un matraz seguido por agua (50 ml). Los contenidos se mezclaron hasta que la mayor parte de los líquidos solubles estuvieron en solución. A la suspensión restante se agregó 2'-bromoacetofenona (9,95 g, 50 mmol) y acetato de paladio (1,12 g, 5 mmol). Los contenidos agitados se calentaron a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El análisis de cromatografía de capa delgada indicó la formación de un solo producto. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se extrajo con agua (3 x 100 ml). La fase acuosa combinada se extrajo una vez con acetato de etilo adicional y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite crudo. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5% -20% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (5,7 g, 59%) como un aceite amarillo;

MS [(+ESI), m/z]: 233 [M+H]⁺;

438
774

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,42 (s, 3H), 7,16 (m, J = 8,5, 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,56 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (m, J = 7,6, 0,7, 0,7, 0,4 Hz, 1H).

Paso b)

1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

A una solución agitada de 1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (3,67 g, 15,8 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se agregó acetato de amonio sólido (12,2 g, 158 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 60°C durante una hora, seguido por el agregado de una solución metanólica de cianoborohidruro de sodio (5 ml, 1,99 g, 31,6 mmol). Después de 16 horas, el metanol se removió en vacío y se agregó hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) hasta que la amina ya no estaba presente en la fase acuosa. La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Se determinó que el sólido que se formó durante el lavado con ácido era la amina dialquilada y se segregó desde la fase acuosa. Se agregó hidróxido de sodio acuoso a la fase acuosa ácida hasta que la solución se neutralizó a pH 8 a 9. La fase acuosa básica se extrajo con éter etílico hasta que la amina primaria ya no se detectó en la fase acuosa. La fase orgánica

437
775

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite transparente que se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI), m/z]: 217 $[M+H-17]^+$, catión bencílico como resultado de la pérdida de NH_3 ;

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,10 (d, $J = 25,6$ Hz, 3H) 3,80 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (td, $J = 9,7, 2,6$ Hz, 2H), 7,43 (td, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 6,1, 2,7$ Hz, 1H).

Paso c)

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

Cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (341 mg, 1,7 mmol) se agregó a una solución de 1-(2',4'-difluoro-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 μ L, 3 mmol) en acetonitrilo. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS y después de 2 horas la reacción pareció terminar. Se agregó agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de

440
776

éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto del título (473 mg, 78%) como un sólido blanco, punto de fusión 154°C-155°C;

MS [(EI), m/z]: 403.11 (M^+);

MS [(+ESI), m/z]: 404 [$M+H$] $^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [$M-H$] $^-$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 6,91 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 8,06 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,37; H, 4,80; N, 3,25.

Paso d)

3-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (347 mg, 0,86 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (238 mg, 1,72 mmol) se agregó como un sólido en una porción. La mezcla se calentó a 100°C con agitación hasta que se había formado un solo producto que se midió mediante LCMS (5-6 horas). Se agregó agua (10 ml) y un sólido blanco precipitó desde la solución turbia. La mezcla se dejó en reposo hasta

444
777

que la solución fue transparente, y el sólido que precipitó se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto deseado (324 mg, 98%) como un sólido blanco, punto de fusión 137,5°C-139°C;

MS [(EI), m/z]: 383.1 (M^{+});

MS [(+ESI), m/z]: 384 [$M+H$] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,58 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (m, $J = 19,6, 7,3, 7,3, 1,4$ Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 10,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,67; H, 4,68; N, 3,52.

Paso e)

4-[(3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

A una suspensión agitada de 3-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (262 mg, 0,68 mmol) en ciclohexeno (1,38 ml, 14 mmol) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se agregó una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (4,1 ml). El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada y después de 2,5 horas la reacción se consideró terminada. Los contenidos de la reacción se enfriaron a 0°C y se agregó metanol lentamente. Los componentes volátiles se removieron en

778

vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (77 mg, 30%) como un sólido, punto de fusión 162°C-165°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,38 (ddd, J = 9,4, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), pequeñas impurezas.

EJEMPLO 106

Paso a)

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (341 mg, 1,7 mmol), 1-(2',4'-difluoro-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 μ L, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El sólido se

443
779

purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) y el producto (473 mg, 78%) se aisló como un sólido blanco, punto de fusión 127,5°C-129°C;

MS [(+ESI), m/z]: 404 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15 (br d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,71 (m, J = 13,5 Hz, 3H), 4,05 (m, 1 H), 7,0 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,15 (br m, 1H), 7,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H) 7,31 (br m, 3H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (br d, J = 6,7 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₉F₂NO₃S: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,34; H, 4,75; N, 3,23.

Paso b)

3-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (454 mg, 1,12 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (311 mg, 2,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el

444
780

Ejemplo 105, paso d y el producto (426 mg, 99%) se aisló como un sólido blanco, punto de fusión 115°C-117°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,49 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,67 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,2, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈FN₃O₃S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,54; H, 4,83; N, 3,52.

Paso c)

3-[(3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-dihidrofenantridina (350 mg, 0,91 mmol), ciclohexeno (1,85 ml, 18 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (5,5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-

781

butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (77 mg, 30%) como un sólido, punto de fusión 164°C-167°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆FNO₃S: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79. Hallado: C, 64,85; H, 4,35; N, 3,51.

EJEMPLO 107

3-[[(6R)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 3-[(3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (200 mg, 0,54 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol (85:10:5) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío y un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 9,18 minutos se aisló como un sólido blanco (55

446
782

mg, 55% basado en un relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = -233^\circ$ ($c = 10,0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI) m/z]: 370 $[M+H]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[M-H]^-$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,43 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 9,73 (s, 1 H);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79. Hallado: C, 65,35; H, 4,77; N, 3,47.

EJEMPLO 108

3-[[(6S)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 3-[(3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (200 mg, 0,54 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol (85:15:10) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 11,54 minutos se aisló como un sólido blanco (60

442
783

mg, 60% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = +218^\circ$ ($c = 10,0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +249^\circ$ ($c = 10,0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 368 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

EJEMPLO 109

Paso a)

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida

448
784

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (473 mg, 2,0 mmol), 1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (466 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (334 μ L, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (600 mg, 69%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 434 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 432 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H);

Análisis calculado para C₂₂H₂₁F₂NO₄S: C, 60,96; H, 4,88; N, 3,23. Hallado: C, 60,74; H, 4,82; N, 3,05.

Paso b)

3-Fluoro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida (550 mg, 1,27 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL), y

449
785

carbonato de potasio (351 mg, 2,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d, y el producto (525 mg, 99%) se aisló como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 414 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 412 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,32 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,26 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,7, 2,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso c)

4-[3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (490 mg, 1,2 mmol), ciclohexeno (1,08 mL, 10,7 mmol), y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (8,3 mL) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando

con un gradiente de 30% - 50% de éter metil tern-butílico en hexano, para dar el producto (252 mg, 55%) como un sólido;

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻.

EJEMPLO 110

4-([(6R)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)- 11]sulfonil)benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-[3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil)benceno-1,3-diol (252 mg, 0,65 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con 30% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 6,00 minutos con una rotación óptica se aisló como un sólido blanco (78 mg, 61% basado en la relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 126 mg), punto de fusión 150°C-152°C;

$[\alpha]_D^{25} = -221^\circ$ (c = 10,7 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI_FT), m/z]: 386,08530 [M+H]⁺. Calculado para

C₂₀H₁₆FNO₄S: 386,08569;

~~45~~
787

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,36 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,11 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,8, 6,5$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

EJEMPLO 111

4-[[(6S)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)- 11]sulfonil]benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-[3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11]sulfonil]benceno-1,3-diol (252 mg, 0,65 mmol) se prepararon mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con 30% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,5%) con un tiempo de retención de 6,80 minutos con una rotación óptica positiva se aisló como un sólido blanco (76 mg, 60% basado en una relación de 1:1 de enantiómeros con una cantidad máxima teórica de 126 mg), punto de fusión 151°C-153°C;

$[\alpha]_D^{25} = +247^\circ$ ($c = 11,1$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 384 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

48
788

HRMS [(+ESI-FT), m/z]: 386,08511 [M+H]⁺. Calculado para C₂₀H₁₆FNO₄S: 386,08569;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,36 (m, 1H), 6,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1 H).

EJEMPLO 112

Paso a)

1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,5-difluorofenilborónico (1,74 g, 11 mmol), bromuro de tetrabutylamonio (3,22 g, 10 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol), 2'-bromoacetofenona (1,99 g, 10 mmol) y acetato de paladio (224 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 99, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 10% - 30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (2,31 g, 99%) como un aceite amarillo;

MS [(EI), m/z]: 232.07 (M⁺);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,46 (s, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,58 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,65 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,7, 0,8$ Hz, 1H).

Paso b)

1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (2,0 g, 8,6 mmol), metanol anhidro (100 ml), acetato de amonio (13,3 g, 172 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,08 g, 17,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b;

MS [(+ESI), m/z]: 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10 (d, $J = 19,1$ Hz, 3H), 1,81 (s, 2H), 3,83 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H).

Paso c)

N-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

454
70

Cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (326 mg, 1,6 mmol) se agregó a una solución de 1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 uL, 3 mmol) en acetonitrilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se agregó diclorometano y la reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el producto (540 mg, 89%) como un sólido blanco, punto de fusión 143-144°C;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), existe como una mezcla de rotómeros;

Análisis calculado para C₂₁H₁₉F₂NO₃S: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,44; H, 4,61; N, 3,45.

Paso d)

2-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

45
791

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-2,5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (450 mg, 1,1 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (304 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d. El producto se purificó mediante cromatografía de columna preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto deseado (280 mg, 65%) como un sólido blanco, punto de fusión 167°C-168°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,39 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,09 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H).

Pso e)

4-[(2-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (220 mg, 0,57 mmol), ciclohexeno (1,2 ml, 11,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (3,4 ml) de acuerdo

el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto (164 mg, 77%) como un sólido, punto de fusión 216°C-218°C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,38 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 6,81 (ddd, $J = 9,4, 2,9, 2,5$ Hz, 2H), 7,11 (td, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,3, 2,1$ Hz, 1H), 10,15 (s, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79. Hallado: C, 65,01; H, 4,19; N, 3,53.

EJEMPLO 113

Paso a)

N-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (326 mg, 1,6 mmol), 1-(-2',5'-difluoro-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 μL , 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma

que se describió en el Ejemplo 112, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (570 mg, 94%) como un vidrio transparente;

MS [(+ESI), m/z]: 404 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 402 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,15 (br d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,67 (br s, 3H), 4,04 (m, J = 3,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

Paso b)

2-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (440 mg, 1,1 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (301 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g)

levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terci-
butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (100
mg, 24%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 382 [M-H]⁻.

Paso c)

3-[(2-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-[(3-
metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (100 mg,
0,26 mmol), ciclohexeno (528 μ L, 5,2 mmol) y una solución de
tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (1,6 ml) de acuerdo
con el procedimiento y en la misma forma que se describió en
el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se
removieron en vacío, y el residuo crudo se purificó mediante
cromatografía de líquido preparativa sobre una columna
Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g)
levigando con un gradiente de 5%-30% de éter metil terci-
butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (86 mg, 89%)
como un sólido, punto de fusión 195°C-198°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,37
(q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,59 (ddd, J

459
795

= 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,8, 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 14,4, 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,25 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H).

EJEMPLO 114

Paso a)

1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,4-difluorofenilborónico (2,0 g, 12,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,71 g, 11,5 mmol), carbonato de potasio (4,78 g, 34,6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetofenona (2,5 g, 11,5 mmol) y acetato de paladio (259 mg, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 10%-30% de éter metil terci-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (850 mg, 30%) como un aceite amarillo claro;

MS [(EI), m/z]: 250,1 (M^+);

440
746

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,42 (s, 3H), 7,17 (m, J = 8,5, 8,5, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H).

Paso b)

1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (720 mg, 2,9 mmol), metanol anhidro (10 ml), acetato de amonio (4,44 g, 58 mmol) y cianoborohidruro de sodio (362 g, 5,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b. La amina cruda se usó inmediatamente sin nueva purificación en el Ejemplo 114, paso c;

MS [(+ESI), m/z]: 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 235 $[\text{M}+\text{H}-17]^+$, catión bencílico como resultado de la pérdida de NH_3 .

Paso c)

N-[1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (146 mg, 0,7 mmol), 1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (169 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (187 μL , 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento

461
797

y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (197 mg, 70%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Paso d)

2,9-Difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (161 mg, 0,38 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (106 mg, 0,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 143 mg (93%) de un sólido blanco. Este material se usó sin nueva purificación en el Ejemplo 114, paso e;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,48 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso e)

4-[(3,9-Difluoro-6-metilfenantridin-6(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 3,9-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (130 mg, 0,32 mmol), ciclohexeno (656 µL, 6,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (1,94 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto (98 mg, 78%) como un sólido, punto de fusión 178,5°C-186°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 5,46 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,03 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H).

EJEMPLO 115

Paso a)

**N-[1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-
metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (146 mg, 0,7 mmol), 1-(-2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (169 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (187 µL, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado para dar el compuesto deseado (235 mg, 83%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS (-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Paso b)

**3,9-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (234 mg, 0,55 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (154 mg, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 211 mg

464
800

(95%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 115, paso c;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H) 3,55 (s, 3H), 5,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso c)

3-[(3,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 3,9-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (150 mg, 0,37 mmol), ciclohexeno (757 μ L, 7,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) levigando con un gradiente de 5% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto (98 mg, 78%) como un sólido, punto de fusión 167,2°C-173°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

465
801

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,46 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

EJEMPLO 116

Paso a)

1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,5-difluorofenilborónico (2,0 g, 12,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,71 g, 11,5 mmol), carbonato de potasio (4,78 g, 34,6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetofenona (2,5 g, 11,5 mmol) y acetato de paladio (259 mg, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi (90 g), levigando con un gradiente de 10% - 30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (784 mg, 27%) como un aceite amarillo transparente.

Paso b)

456
802**1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',5'5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (650 mg, 2,6 mmol), metanol anhidro (10 ml), acetato de amonio (4,0 g, 52 mmol) y cianoborohidruro de sodio (326 g, 5,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b. La amina cruda se utilizó inmediatamente sin nueva purificación en el Ejemplo 1116, paso c;

MS [(+ESI), m/z]: 252 [M+H]⁺, 235 [M+H-17]⁺, catión bencílico como resultado de la pérdida de NH₃.

Paso c)**N-[1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (153 mg, 0,74 mmol), 1-(2',5',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (177 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (147 µL, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-

50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (259 mg, 91%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Paso d)

2,9-Difluoro-6c5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (210 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que derivó en el aislamiento de 200 mg (99%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 116, paso e;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,46 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H).

Paso e)

4-[(2,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

459
804

El compuesto del título se preparó a partir de 2,9-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (150 mg, 0,37 mmol), ciclohexeno (757 μ L, 7,5 mmol), y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (117 mg, 81%) como un sólido blanco, punto de fusión 194°C-196°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,45 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,85 (ddd, J = 9,4, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 7,06 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,31 (qd, J = 5,7, 2,9 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H).

EJEMPLO 117

Paso a)

N-[1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1''-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida

484
805

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (153 mg, 0,74 mmol), 1-(-2',5',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (177 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (147 uL, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto deseado (295 mg, 100%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 422 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 420 [M-H]⁻.

Paso b)

2,9-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (221 mg, 0,52 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso de que derivó en el aislamiento de 208 mg

470
806

(99%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 117, paso c;

MS [(+ESI), m/z]: 402 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,52 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,6, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H).

Paso c)

3-[(2,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2,9-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (156 mg, 0,39 mmol), ciclohexeno (760 μ L, 7,7 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,33 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (139 mg, 92%) como un sólido blanco, punto de fusión 165,5°C-171°C;

MS [(+ESI), m/z]: 388 [M+H]⁺;

47
807

MS [(-ESI), m/z]: 386 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,44 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,49 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 9,65 (br s, 1H).

EJEMPLO 118

MÉTODO A

Paso a)

4-Cloro-1,1'-bifenil-2-ilamina

Una solución agitada de 2-bromo-5-cloronitrobenceno (5,00 g, 21,2 mmol) y ácido fenilborónico (2,58 g, 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,52 g, 0,63 mmol, 3% en moles) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (8,5 ml, 42,5 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removi6 en vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (200 ml) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de

472
808

magnesio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío. El aceite marrón resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice (20:80 acetato de etilo:hexano). Después de la concentración del solvente en vacío, el 4-cloro-2-nitro-bifenilo puro (4,66 g, 19,0 mmol, 94%) se disolvió en ácido acético (13,2 ml) y etanol (13,2 ml). Se agregaron gránulos de hierro (15,6 g, 278 mmol) y la mezcla se agitó con una barra de agitación mecánica durante 12 horas. La mezcla se diluyó con etanol y luego se filtró a través de un auxiliar de filtro Celite®. La solución resultante se concentró en vacío, se diluyó con tolueno y se concentró en vacío (x3) para dar un aceite viscoso. El aceite viscoso se purificó mediante cromatografía de columna rápida, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar el compuesto del título como un aceite homogéneo (3,46 g, 85%);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,45 - 7,30 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H).

Paso b)

N-(4-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida

Una solución agitada de 4-cloro-1,1'-bifenil-2-ilamina (3,46 g, 17,0 mmol) en diclorometano (8,5 ml) se trató con piridina (3,2 ml, 39 mmol), anhídrido acético (1,77 ml, 18,7 mmol) y 4-

472
809.

(dimetilamino)piridina (0,62 g, 0,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 50 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó en vacío para dar un aceite marrón. Se agregó tolueno y se removió en vacío (x3) para dar un sólido marrón que, al triturarse con acetato de etilo/hexano, dio el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro homogéneo (2,28 g, 93%), punto de fusión 125°C-127°C;

MS [(-ESI), m/z]: 244 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 7H), 1,86 (s, 3H);

Análisis calculado para C₁₄H₁₂ClNO: C, 68,44; H, 4,92; N, 5,70.

Hallado: C, 68,25; H, 4,73; N, 5,37.

Paso c)

3-Cloro-6-metilfenantridina

N-(4-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,65 g, 10,8 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (50 g) y se calentó a 120°C agitando vigorosamente durante 12 horas. La mezcla de la

474
810

reacción caliente se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo y se agitó vigorosamente hasta que fue homogénea. La solución se neutralizó a pH >8 con amoníaco acuoso concentrado. Se formó un precipitado blanco y se filtró. El sólido blanco se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se refiltró. El filtrado se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío hacia un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante trituración con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como cristales blancos (2,28 g, 93%), punto de fusión 129°C-131°C;

MS [(+ESI), m/z]: 228 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H);

Análisis calculado para C₁₄H₁₀ClN: C, 73,85; H, 4,43; N, 6,15.

Hallado: C, 73,53; H, 4,10; N, 5,83.

Paso d)

3-Cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

8/11

Una solución agitada de 3-cloro-6-metilfenantridina (0,40 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (0,33 g, 8,8 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (0,4 ml, 7,0 mmol) gota a gota a una velocidad para mantener la reacción exotérmica y la evolución de gas bajo control. Después que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la temperatura volvió a 23°C. La mezcla luego se calentó a reflujo durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio en un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia una pasta marrón claro. La 3-cloro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina cruda se disolvió en piridina (12 ml), se trató con cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,55 g, 2,64 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,01 g, 0,08 mmol) y se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (100 ml, 10 mmol) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en

476
8/2

vacío hacia un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cromatografía de columna rápida levigando con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:4) seguido por mediante cristalización desde acetato de etilo-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,38 g, 54%), punto de fusión 117°C-118°C;

MS [(-ESI), m/z]: 398 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,5 , 1,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,49 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃S · 0,20 H₂O: C, 62,51; H, 4,60; N, 3,47. Hallado: C, 62,19; H, 4,46; N, 3,28.

Paso e)

3-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 3-cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,38 g, 0,95 mmol) y ciclohexeno (1,73 ml, 17,1 mmol) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución 1,0 M de tribromuro de boro (5,7 ml, 5,7 mmol) en diclorometano. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio

478
813

acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un residuo crudo. El residuo crudo se trituroó con hexano y se purificó mediante cromatografía de columna rápida, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (30:70), para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,17 g, 73%), punto de fusión 215°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,73 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₆ClNO₃S: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 61,88; H, 4,31; N, 3,49.

MÉTODO B

Paso a)

1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

Ácido 2-acetilfenilborónico (5 g, 30,5 mmol) y 4-cloro-2-fluoroyodobenceno (8,6 g, 33,5 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno/etanol (6:1, 175 ml). Una solución acuosa de

423
814

carbonato de potasio (2 M, 60 ml) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio (0) (1,06 g, 0,91 mmol) se agregaron a la solución y la mezcla completa se desgasificó usando vacío y agitando con una purga de nitrógeno intermitente. La mezcla se calentó a 85°C agitando durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se agregó agua. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hacia un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-20% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto deseado (4,07 g, 54%) como un aceite amarillo;

MS [(EI), m/z]: 248,0/250,0 [M^+], contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 7,6, 1,4, 0,5$ Hz, 1H).

Paso b)

1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina

A una solución de 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (3,2 g, 12,9 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se agregó acetato de amonio sólido (19,8 g, 257 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 60°C durante una hora, luego se agregó una solución metanólica de cianoborohidruro de sodio (1,62 g, 25,8 mmol). Después de 16 horas, el metanol se removió en vacío y se agregó hidróxido de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) hasta que la amina ya no estaba presente en la fase acuosa. La fase orgánica luego se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3 x 100 ml) y las fases acuosas se combinaron. Se determinó que el sólido que se formó durante el lavado con ácido era la amina dialquilada y se segregó desde la fase acuosa. Se agregó hidróxido de sodio acuoso a las fases acuosas ácidas hasta que la solución se neutralizó a pH 8 a 9. La fase acuosa básica se extrajo con éter dietílico hasta que la amina primaria ya no se detectó en la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite transparente que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 233 $[M+H-17]^+$, catión bencílico como resultado de la pérdida de NH_3 ;

Paso c)

~~705~~
816

**N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-
metoxibencensulfonamida**

Cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (331 mg, 1,6 mmol) se agregó a una solución de 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246 μ L, 1,7 mmol) en acetonitrilo. La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el acetonitrilo se removió en vacío. El sólido restante se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el producto deseado (694 mg, 99%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 420/422 $[M+H]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 418/420 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,72 (m, $J = 13,5$ Hz, 3H), 4,03 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

Paso d)

481
817

3-Cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (686 mg, 1,6 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (442 mg, 3,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que derivó en el aislamiento de 547 mg (84%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 400/402 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 398/400 [M-H]⁻, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso e)

3-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 118, Método A, paso e. El producto racémico resultante se resolvió ópticamente en los Ejemplos 119 y 120.

492
8/8

EJEMPLO 119

3-[[(6R)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 3-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (280 mg, 0,73 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa, automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 6,94 minutos se aisló como un sólido blanco (122 mg, 44% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 140 mg), punto de fusión 220,9°C-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = -100,6^\circ$ (c = 10,0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 [M-H]⁻, contiene patrón de un átomo de cloro;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,42 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H);

~~483~~
819

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 61,86; H, 4,28; N, 3,44.

EJEMPLO 120

3-[[(6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 3-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (280 mg, 0,73 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa, automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 9,38 minutos se aisló como un sólido blanco (120 mg, 43% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 140 mg), punto de fusión 219°C-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = +91,6^\circ$ (c = 10,0 mg/mL, $CHCl_3$);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 $[M+H]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,42 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,57 (ddd, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,89 (t, J

~~484~~
820

= 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,74 (s, 1H);

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 62,14; H, 4,45; N, 3,54.

EJEMPLO 121

MÉTODO A

4-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución agitada de 3-cloro-6-metilfenantridina (0,40 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (0,33 g, 8,8 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (0,54 ml, 7,0 mmol) gota a gota a una velocidad para mantener la reacción exotérmica y la evolución de gas bajo control. Después de que se terminó de agregar, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la temperatura volvió a 23°C. La mezcla luego se calentó a reflujo durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio en un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y

405
821

se concentró en vacío hacia una pasta marrón claro. La 3-cloro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se disolvió en piridina (12 ml), se trató con éster etílico de éster de 4-cloro sulfonil-fenilo de ácido carbónico (0,599 g, 2,64 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,01 g, 0,08 mmol) y se agitó a 80°C durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (100 ml, 10 mmol) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón viscoso. El aceite viscoso se purificó mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4). La concentración del filtrado en vacío, seguida por la filtración con acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,25 g, 37%), punto de fusión 204°C;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]⁻;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,25 (br s, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

486
822

Análisis calculado para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 62,03; H, 4,06; N, 3,42.

MÉTODO B

Paso A

N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (331 mg, 1,6 mmol), 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246 μ L, 1,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c que derivó en el aislamiento de 644 mg (96%) de un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 420/422 $[M+H]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 418/420 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 6,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H).

484
823

Paso b)

3-Cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (617 mg, 1,5 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (414 mg, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 607 mg (93%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 400/402 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 398/400 [M-H]⁻, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso c)

4-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 118, Método A, paso e. El producto

458
824

racémico resultante se resolvió ópticamente en los Ejemplos 122 y 123.

EJEMPLO 122

4-[[(6R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 4-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (400 mg, 1,0 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 10,25 minutos se aisló como un sólido blanco (151 mg, 43% basado en una relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 200 mg), punto de fusión 217°C-221°C;

$[\alpha]_D^{25} = -103,6^\circ$ (c = 10,0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 [M-H]⁻, contiene patrón de un átomo de cloro;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 14,1, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 12,7, 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (dd,

489
825

$J = 8,4, 2,2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,51 \text{ (d, } J = 7,5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,62 \text{ (d, } J = 2,3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,84 \text{ (d, } J = 8,5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 10,23 \text{ (s, } 1\text{H}).$

EJEMPLO 123

4-[(6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol

Los enantiómeros de 4-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (400 mg, 1,0 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mmol) levigando con 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (98,9%) con un tiempo de retención de 13,90 minutos se aisló como un sólido blanco (151 mg, 43% basado en una relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 200 mg), punto de fusión 213,5°C-220°C;

$[\alpha]_D^{25} = +96,4^\circ$ (c = 10,0 mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 $[\text{M}+\text{H}]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 $[\text{M}-\text{H}]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15 (d, $J = 7,0 \text{ Hz, } 3\text{H}$), 5,42 (q, $J = 6,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 6,38 (ddd, $J = 9,4, 2,9, 2,5 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 6,92 (m, 2H), 7,17 (ddd, $J = 14,1, 6,5, 1,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,24

795
826

(ddd, $J = 12,7, 7,3, 1,4$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,24 (s, 1H).

EJEMPLO 124

Paso a)

N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (379 mg, 1,6 mmol), 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246 μ L, 1,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c que derivó en el aislamiento de 480 mg (67%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 450/452 $[M+H]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 448/450 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,75 (br s, 3H), 3,79 (br s, 3H), 4,02 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

491
827

Paso b)

3-Cloro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida (470 mg, 1,04 mmol), N,N-dimetilformamida (2 ml) y carbonato de potasio (287 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 447 mg (100%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 430/432 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso c)

4-([-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (429 mg, 1,0 mmol), ciclohexeno (3,0 ml, 30 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (6,0 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles

492
828

se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (400 mg, 99%) como un sólido;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso d)

4-([(6R)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-([3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol (340 mg, 0,85 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de etanol y hexano (1:1) a una velocidad de flujo de 14 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con una línea de retención de 4,36 minutos se aisló como un sólido blanco (103 mg, 30% basado en una relación de enantiómeros 1:1 con una cantidad máxima teórica de 170 mg), punto de fusión 178,2°C-182°C;

$[\alpha]_D^{25} = -72,01^\circ$ ($c = 10,0$ mg/mL, $CHCl_3$);

493
829

MS [(+ESI), m/z]: 402/404 $[M+H]^+$, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 $[M-H]^-$, contiene patrón de un átomo de cloro;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 5,7, 3,1$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,24 (s, 1H);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$: C, 59,78; H, 4,01; N, 3,49. Hallado: C, 59,99; H, 3,86; N, 3,24.

EJEMPLO 125

4-[[(6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-[[3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol (340 mg, 0,85 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak® (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de etanol y hexano (1:1) a una velocidad de flujo de 14 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,7%) con un tiempo de retención de 5,42 minutos se aisló como un sólido blanco (100 mg, 29% basado en una

494
830

relación de los enantiómeros 1:1 con una cantidad máxima teórica de 170 mg), punto de fusión 180,2°C-183,1°C;

$[\alpha]_D^{25} = +66,7^\circ$ (c = 10,0 mg/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 402/404 [M+H]⁺, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 [M-H]⁻, contiene patrón de un átomo de cloro;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 13,4, 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (td, J = 5,6, 2,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

EJEMPLO 126

Sulfamato de 4-{[(6S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenilo

A una solución agitada de 4-{[(6S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol (1,11 g, 3,0 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) que se enfrió a 0°C, se agregó cloruro de sulfamoilo (1,39 g, 12,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. Se agregó agua (100 ml) y un precipitado blanco se depositó sobre el interior del recipiente de la reacción. El

495

531.

agua se removió y el matraz se lavó con agua adicional. El sólido blanco se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (1,16 g, 87%) como un sólido blanco, punto de fusión 166,5°C-167°C;

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,49 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,14 (ddd, J = 9,2, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H);

Análisis calculado para C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,47; H, 3,82; N, 6,10.

Punto de fusión 165,5°C - 167,3°C;

[α]_D²⁵ = +211° (c = 10,0 g/mL, CHCl₃);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]⁺;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]⁻;

HRMS [(+ESI), m/z]: 449,06289 [M+H]⁺. Calculado para C₂₀H₁₇FN₂O₅S₂: 449,06357;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: CONSISTENTE;

496
832

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}FN_2O_5S_2$: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 52,70; H, 3,55; N, 6,14.

Punto de fusión 148°C - 150°C ;

$[\alpha]_D^{25} = +188^{\circ}$ ($c = 10,0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 447 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : CONSISTENTE;

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}FN_2O_5S_2$: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,27; H, 3,58; N, 6,15.

punto de fusión 148°C - 150°C ;

$[\alpha]_D^{25} = +154^{\circ}$ ($c = 10,0$ mg/mL, CHCl_3);

MS [(+ESI), m/z]: 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

MS [(-ESI), m/z]: 447 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : CONSISTENTE;

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}FN_2O_5S_2$: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,42; H, 3,58; N, 6,23.

punto de fusión 151°C ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : CONSISTENTE, vestigios de impurezas incluyen acetato de etilo, pero bien por debajo del mínimo cuantificable de 0,1 equivalente en moles.

EJEMPLO 127

Paso a)

6-Etil-8-fluoro-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-piridin-3-il-5,6-dihidrofenantridina

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]5,6-dihidrofenantridina (0,35 g, 0,73 mmol) y ácido 3-piridinoborónico (0,09 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (18,0 mg, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,29 ml, 1,46 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se extrajo con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo también con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 20% - 75% de acetato de etilo en hexano, para dar el compuesto del título (0,26 g, 75%) como un sólido blanco homogéneo;

MS [(+ESI), m/z]: 475 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 - 1,27 (m, 1H), 1,39 - 1,45 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,12 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 8,9, 3,0, 2,1 Hz, 2H), 6,95 (td, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,9, 3,0, 2,0 Hz,

498
834

2H), 7,14 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,19 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H);

Análisis calculado para $C_{27}H_{23}FN_2O_3S$: C, 68,34; H, 4,89; N, 5,90. Hallado: C, 68,05; H, 5,01; N, 5,63.

Psao b)

**4-[(6-Etil-8-fluoro-2-piridin-3-ilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-piridin-3-il-5,6-dihidrofenantridina (0,24 g, 0,51 mmol) y ciclohexeno (11,4 ml, 9,22 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 en diclorometano (3,1 ml, 3,1 mmol). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío. El residuo crudo se trituró con hexano, se filtró y se recristalizó desde diclorometano-metanol para dar el compuesto

499
835

del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,17 g, 73%), punto de fusión 195°C-200°C;

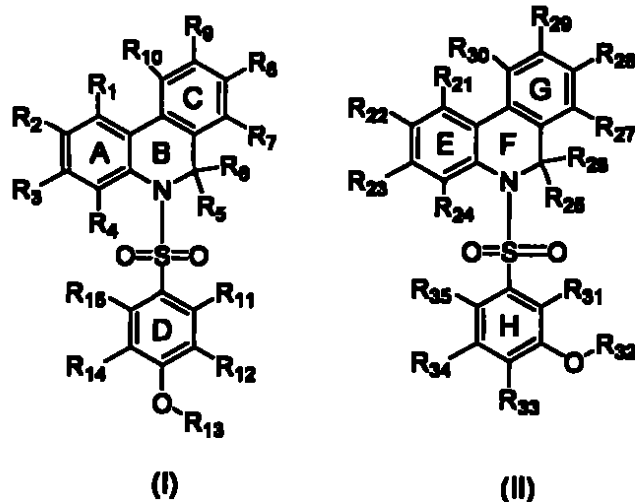
MS [(+ESI), m/z]: 461 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,22 (br s, 1H), 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 2H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

~~888~~
836

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tienen la estructura



en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}$, y R_{15} son cada uno independientemente hidrógeno R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-X-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $R_{17}-SO_3-$, $R_{17}-S(O)_2NR-$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o $-C(O)N(R)_2$; o se toman junto con R_{p+1} o R_{p-1} unido con un grupo -alquilen-, o -X-alquilen-;

50
837

R_5 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, R_{17} -X- R_{16} -, HS- R_{16} -, -CR(O), -CO₂R, o -C(O)N(R)₂; o R_5 puede tomarse junto con R_6 o R_7 y unirse con un grupo -alquilen- o -X-alquilen-;

R_6 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, R_{17} -X- R_{16} -, HS- R_{16} -, -CR(O), -CO₂R, o -C(O)N(R)₂; o R_6 puede tomarse junto con R_5 o R_7 y unirse con un grupo -alquilen- o -X-alquilen-;

R_{13} es R, R_{17} -X- R_{16} -, R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, o D-glucuronidato;

R_{16} es -alquilen-, -cicloalquilen-, -alquilen-X-alquilen-, -alquilen-X-cicloalquilen-, -cicloalquilen-X-alquilen-, o -cicloalquilen-X-cicloalquilen-;

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, alquenil-X-alquilen-, cicloalquenil-X-alquilen-, o perfluoroalquilo;

R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo (de C₂-C₆), alcoxialquilo, alquiltioalquilo, formilo, acilo,

502
938

alcoxicarbonilo, $-C(O)NH_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos grupos R, los grupos R pueden tomarse juntos unidos con un grupo -alquileno-;

X es O, $-NR-$, $-S(O)_m-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, o $-C(O)NR-$;

m es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , y R_{35} son, independientemente, hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $R_{17}-SO_3-$, $R_{17}-S(O)_2NR-$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o $-C(O)N(R)_2$; o se toman junto con R_{q+1} o R_{q-1} unido con un grupo -alquileno-, o -Y-alquiolen-;

R_{25} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquil, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_{25} puede tomarse junto con R_{26} o R_{27} y unirse con un grupo -alquileno- o -Y-alquileno-;

R_{26} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$,

233
839

$R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_{26} puede tomarse junto con R_{25} o R_{27} y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

R_{32} es R , $R_{17}-Y-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, o D-glucuronidato;

Y es O , $-NR-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, o $-C(O)NR-$;

n es 0, 1, o 2;

q es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_{13} es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , y R_{15} son cada uno independientemente, hidrógeno, R_{17} , aril- $R_{16}-$, $R_{17}-X-R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, halógeno, $-OR$, $-COR$, o $-CO_2R$;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente, hidrógeno o R_{17} ;

R_{16} es -alquilen-;

504
840

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

R es hidrógeno o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_{32} es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , y R_{35} son cada uno independientemente, hidrógeno, R_{17} , aril- R_{16} -, R_{17} -Y- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, halógeno, -OR, -COR, o $-CO_2R$;

R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente hidrógeno o R_{17} ;

R_{16} es -alquilen-;

R_{17} es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

R es hidrógeno o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

841

- a) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- b) 4-[(S)-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- c) 4-[(R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- d) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- e) 2-metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- f) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]-2-metilfenol;
- g) 4-[(6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- h) 4-[(2-bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- i) 4-[(6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- j) 4-[(S)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- k) 4-[(R)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- l) 4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- m) 2-bromo-4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- n) 4-[(6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- o) 4-[(R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- p) 4-[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- q) 4-[(2-bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- r) 4-[(6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- s) 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol;
- t) 4-[(6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]-2-metilfenol;

~~506~~
842

- u) 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol;
- v) 4-[[(S*)-6-[(R*)-1-metilpropil]fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- w) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,2-diol;
- x) ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzoico;
- y) etil 2-etoxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzoato;
- z) 2-(hidroximetil)-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- aa) 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzaldehído;
- bb) 4-[(6-etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- cc) 4-[[6-etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- dd) 3-{6-etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-iihidrofenantridin-2-il}fenol;
- ee) 4-[(2-dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- ff) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;

~~502~~
843

- gg) 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil]fenol;
- hh) 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11]sulfonil]fenol;
- ii) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]-2-
metilfenol;
- jj) 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridin-9-ol;
- kk) 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridin-9-ol;
- ll) 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridin-7-ol;
- mm) 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-
dihidrofenantridin-7-ol;
- nn) 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- oo) 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-11)sulfonil]-2-
metilfenol;
- pp) 4-[(6-etil-7-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- qq) 4-[(6-etil-9-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- rr) 4-[(2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- ss) 4-[(2-bromo-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- tt) 2-cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;

388
844

- uu) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- vv) 3-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- ww) 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- xx) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]benceno-1,2-diol;
- yy) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- zz) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- aaa) 3,3-dimetilbutanoato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-
5(6H)-il)sulfonil]fenilo;
- bbb) propionato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenilo;
- ccc) benzoato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenilo;
- ddd) 2-fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]fenol;
- eee) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
fluorofenol;
- fff) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-
(trifluorometil)fenol;

509
845

- ggg) 2,6-dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- hhh) 4-[(6,8-dimetilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- iii) 4-[(8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- jjj) 4-[(2-bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- kkk) 2-{6-etil-5-[(4-hidroxifenoil)sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-11}fenol;
- lll) 4-{[6-etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;
- mmm) 4-{[6-etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;
- nnn) 4-{[2-(1,1'-bifenil-4-11)-6-etilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;
- ooo) 4-{[2-(3-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;
- ppp) 4-[(6-etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- qqq) 4-[(6-etil-2-fenilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol;
- rrr) 4-{[6-etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;
- sss) 4-[(6-etil-2-tiantren-1-ilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil]fenol;
- ttt) 4-{[2-(1-benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
11)sulfonil}fenol;

80
846

- uuu) 4-{[6-etil-2-(4-hidroxifenil) fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}fenol;
- vvv) 4-{[2-(2-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}fenol;
- www) 4-{[6-etil-2-(4-etilfenil) fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}fenol;
- xxx) 1-(5-{6-etil-5-[(4-hidroxifenil) sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona;
- yyy) 5-{6-etil-5-[(4-hidroxifenil) sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-il}pirimidina-2,4-diol;
- zzz) 4-{[6-etil-2-(2-hidroxifenil) fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol;
- aaaa) 4-[(6-etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]-2-
metilfenol;
- bbbb) 4-{[6-etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol;
- cccc) 4-{[6-etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol;
- dddd) 4-{6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil) sulfonil]-5,6-
dihidrofenantridin-2-il}benceno-1,2-diol;
- eeee) 4-{[2-(1,1'-bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol;
- ffff) 4-{[6-etil-2-(3-hidroxifenil) fenantridin-5(6H)-
il]sulfonil}-2-metilfenol;

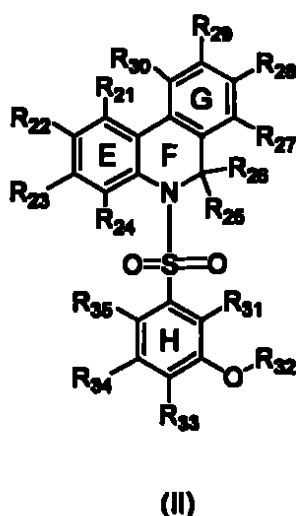
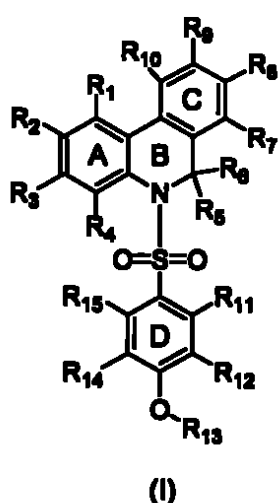
511
847

- gggg) 4-([2-(3-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- hhhh) 4-([6-etil-2-[(E)-hept-1-enil]fenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- iiii) 4-([6-etil-2-piridin-4-ilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- jjjj) 4-([6-etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- kkkk) 4-([6-etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- llll) 4-([2-(1-benzotien-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- mmmm) 4-([2-(1-benzotien-3-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- nnnn) 4-[(2-dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- oooo) 4-([2-(1-benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- pppp) 4-([6-etil-2-(4-hidroksifenil)fenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- qqqq) 4-([2-(2-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- rrrr) 4-([6-etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-
il)sulfonil]-2-metilfenol;

512
848

- ssss) 1-(5-{6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il)tien-2-il)etanona;
- tttt) 5-{6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il)pirimidina-2,4-diol,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tienen la estructura



en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}$, y R_{15} son cada uno independientemente, hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, $HO-R_{16}$ -, $R_{17}-X-R_{16}$ -, $HS-R_{16}$ -, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $R_{17}-SO_3-$, $R_{17}-S(O)_2NR-$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$,

513
849

$-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o
 $-C(O)N(R)_2$; o se toman junto con R_{p+1} o R_{p-1} unido a un
grupo $-alquilen-$, o $-X-alquilen-$;

R_5 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo,
 $aril-R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$,
 $R_{17}-X-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_5 puede
tomarse junto con R_6 o R_7 y unirse con un grupo
 $-alquilen-$ o $-X-alquilen-$;

R_6 es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo,
 $aril-R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$,
 $R_{17}-X-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_6 puede
tomarse junto con R_5 o R_7 y unirse con un grupo
 $-alquilen-$ o $-X-alquilen-$;

R_{13} es R , $R_{17}-X-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, o
D-glucuronidato;

R_{16} es $-alquilen-$, $-cicloalquilen-$, $-alquilen-X-alquilen-$,
 $-alquilen-X-cicloalquilen-$,
 $-cicloalquilen-X-alquilen-$, o
 $-cicloalquilen-X-cicloalquilen-$;

R_{17} es $alquilo$, $arilo$, heteroarilo, $cicloalquilo$, $alquenilo$,
 $cicloalquenilo$, $alquinilo$, $alquenil-X-alquilen-$,
 $cicloalquenil-X-alquilen-$, o $perfluoroalquilo$;

R es independientemente $hidrógeno$, $alquilo$, $alquenilo$,
 $alquinilo$, $cicloalquilo$, $cicloalquenilo$,

514
850

monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo (de C_2-C_6), alcoxialquilo, alquilhioalquilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo, $-C(O)NH_2$, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos grupos R, los grupos R pueden tomarse juntos unidos a un grupo -alquileno-;

X es O, $-NR-$, $-S(O)_m-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, o $-C(O)NR-$;

m es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} , y R_{35} son, independientemente, hidrógeno, R_{17} ; monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $R_{17}-S(O)-$, $R_{17}-S(O)_2-$, $R_{17}-SO_3-$, $R_{17}-S(O)_2NR-$, $-N(R)_2$, $-NR-C(NH_2)=NR$, ciano, nitro, halógeno, $-OR$, $-SR$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(R)=N-OR$, $-C(NH_2)=NR$, $-CO_2R$, $-OC(O)R$, o $-C(O)N(R)_2$; o se toman junto con R_{q+1} o R_{q-1} unido a un grupo -alquileno-, o -Y-alquileno-;

R_{25} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$, heteroaril- $R_{16}-$, hidroxialquilo, $HO-R_{16}-$, $R_{17}-Y-R_{16}-$, $HS-R_{16}-$, $-CR(O)$, $-CO_2R$, o $-C(O)N(R)_2$; o R_{25} puede

851
851

tomarse junto con R_{26} o R_{27} y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

R_{26} es hidrógeno, R_{17} , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- R_{16} -, heteroaril- R_{16} -, hidroxialquilo, HO- R_{16} -, R_{17} -Y- R_{16} -, HS- R_{16} -, -CR(O), -CO₂R, o -C(O)N(R)₂; o R_{26} puede tomarse junto con R_{25} o R_{27} y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

R_{32} es R, R_{17} -Y- R_{16} -, R_{17} -S(O)-, R_{17} -S(O)₂-, -SO₃R, -S(O)₂N(R)₂, o D-glucuronidato;

Y es O, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

n es 0, 1, o 2;

q es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un método de tratamiento o inhibición de una enfermedad inflamatoria crónica en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

11. Un método de tratamiento o inhibición de artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoartritis, artritis soriásica, o artritis juvenil en un mamífero que lo necesita,

818
852

que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

12. Un método de tratamiento o inhibición de enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o colitis indeterminada en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Un método de tratamiento o inhibición de la soriasis en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

14. Un método de tratamiento o inhibición de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15. Un método de tratamiento o inhibición de ataque, isquemia o lesión por reperfusión en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

~~57~~
853

16. Un método para disminuir los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp(a), y LDL; para inhibir o tratar hipercolesteremia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad vascular periférica, restenosis, o vasoespasmo en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

17. Un método de tratamiento o inhibición de enfermedad de Alzheimer, decadencia cognitiva, o demencia senil en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

18. Un método de tratamiento o inhibición de diabetes tipo II en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

19. Un método de tratamiento o inhibición de sepsis en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

518
854

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/38290

A. Clasificación de la Materia:

IPC 7 C07D221/12 C07D401/04, C07D405/04, C07D409/04,
A61K31/473, A61P9/00, A61P29/00, A61P11/00, A61P25/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes
(IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. Campos de Búsqueda:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido
por símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada además de la documentación mínima en la
medida en que tales documentos están incluidos en los campos
de búsqueda:

--

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda
internacional (nombre de la base de datos y, si es posible,
términos de búsqueda usados):

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

519
555

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
A	WO 02/05616 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB; GUTTERER BEATE (DE)) 24 de enero de 2002 (24-01-2002) reivindicaciones	1, 9
A	WO 99/05113 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB; GUTTERER BEATE (DE)) 4 de febrero de 1999 (4-02-1999) reivindicaciones	1, 9
P, A	L. ULMER ET AL: "Preparación y caracterización de derivados de sulfonil-azafuleroide y sulfonilaziridino-fulereno" EUR. J. ORG. CHEM., N° 15, 2003, páginas 2933-2940, XP002278868 el documento completo	1

[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

856

[x] Los miembros de la familia de patentes aparecen en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

82+
857

"Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 4 de mayo de 2004

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 18-05-04

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA:

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel: (31-70)340-2040

Télex: 31 651 epo nl

Fax: (31-70)340-3016

Funcionario autorizado: Chouly, J

Formulario PCT/ISA/210 (página dos) (enero de 2004)

822
858

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°: PCT/US 03/38290

CASILLERO I. Observaciones cuando se halló que ciertas reivindicaciones no son buscables (Continuación del punto 1 de la página 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones conforme a la Cláusula 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Las Reivindicaciones N°:

porque se relacionan con un objeto que no se requiere que sea buscado por esta Autoridad, a saber:

Aunque las reivindicaciones 10-19 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se ha basado en los efectos supuestos del compuesto/composición.

2. ☐ Las reivindicaciones N°:

porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos establecidos en una medida tal que no se puede realizar una Búsqueda Internacional significativa; específicamente:

~~828~~
859

3. [] Las reivindicaciones N°:

porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Norma 6.4(a).

CASILLERO II. Observaciones cuando falta unidad de invención
(Continuación del punto 2 de la página 1)

Esta Autoridad Internacional halló varias invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. [] Dado que la totalidad de los aranceles de búsqueda adicionales requeridos fueron abonados oportunamente por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones buscables.

2. [] Dado que la totalidad de las reivindicaciones buscables pudieron ser buscadas sin un esfuerzo que justifique un arancel adicional, esta Autoridad no intimó al pago de ningún arancel adicional.

3. [] Dado que solamente parte de los aranceles de búsqueda adicionales requeridos fueron abonados oportunamente por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se abonaron aranceles, específicamente las reivindicaciones N°:

4. [] Ningún arancel adicional requerido fue abonado oportunamente por el Solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional se restringe a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones N°:

Observación sobre Protesto:

[] Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados con el protesto del solicitante.

[] No se acompañó ningún protesto al pago de los aranceles de búsqueda adicionales.

862
861

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US 03/38290

Documento de Patente Citado en informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 0205616 A	24-01-2002	WO 8196501 A	30-01-2002
		WO 0205616 A1	24-01-2002
WO 9905113 A	4-02-1999	AT 228507 T	15-12-2002
		AU 756349 B2	9-01-2003
		AU 9154698 A	16-02-1999
		CA 2297911 A1	4-02-1999
		DE 69809754 D1	9-01-2003
		DE 69809754 T2	18-09-2003
		DK 1000035 T3	17-03-2003
		EE 200000032 A	16-10-2000
		WO 9905113 A1	4-02-1999
		EP 1000035 A1	17-05-2000
		ES 2189235 T3	1-07-2003
		HU 0003311 A2	28-03-2001
		JP 200150827 T	7-08-2001
		PL 338452 A1	6-11-2000
		PT 1000035 T	30-04-2003
		US 6121279 A	19-09-2000