

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 289**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2009 E 09788053 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2318390**

54 Título: **Compuestos de pirrol**

30 Prioridad:

27.08.2008 JP 2008218851

17.10.2008 JP 2008269099

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi-4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**NISHIDA, HARUYUKI;
ARIKAWA, YASUYOSHI y
FUJIMORI, IKUO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 289 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrol

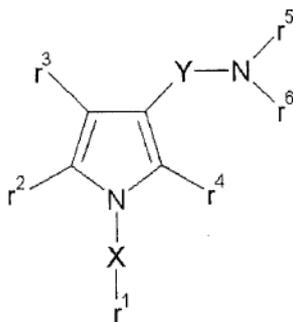
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrol que tienen una actividad supresora de la secreción de ácidos.

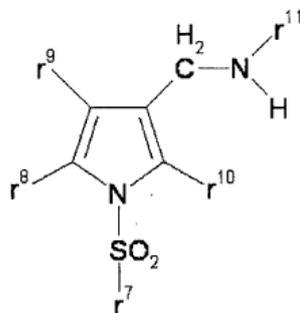
Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores de bomba de protones representados por omeprazol, que suprimen la secreción de ácidos gástricos para el tratamiento de la úlcera péptica, esofagitis por reflujo han sido ampliamente usados en situaciones clínicas. Sin embargo, los inhibidores de bomba de protones existentes están asociados con problemas en términos de efectividad y efectos secundarios. Para ser específicos, como los inhibidores de bomba de protones existentes son inestables bajo condiciones ácidas, a menudo son formulados como preparaciones entéricas, en cuyo caso se requieren varias horas antes del comienzo de la acción y aproximadamente 5 días para exhibir una eficacia máxima mediante una administración consecutiva. Además, como los inhibidores de bomba de protones existentes muestran efectos de tratamiento variables debido al polimorfismo enzimático metabólico y la interacción de fármacos con medicamentos como diazepam, es deseada una mejora.

15 Como compuestos de pirrol que tienen acción inhibitoria de bomba de protones, la referencia de patente 1 describe un compuesto representado por la fórmula:

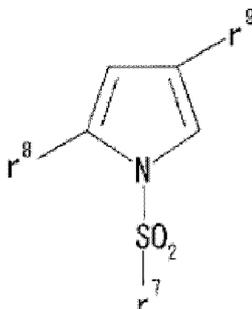


20 en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o un separador que tiene 1 a 20 átomos en la cadena principal, r¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, r², r³ y r⁴ son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado, opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido, un grupo venzo[b]tienilo opcionalmente sustituido, un grupo furilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo pirazolilo, opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y r⁵ y r⁶ son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido. Además, como un compuesto de pirrol que tiene una actividad inhibitoria de bomba de protones, el documento de patente 2 describe un compuesto representado por la fórmula



30 en la que r⁷ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo de benceno o heterociclo, estando opcionalmente condensado el grupo heterocíclico que contiene hidrógeno monocíclico con un anillo de benceno o un heterociclo que tiene opcionalmente sustituyente(s), r⁸ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, r⁹ y r¹⁰ son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de r⁹ y r¹⁰ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y r¹¹ es un grupo alquilo.

Además de ello, como fármaco terapéutico para enfermedades neoplásicas o enfermedades autoinmunes, la referencia de patente 3 describe un compuesto representado por la fórmula:



5 en la r^7 es arilo, aralquilo, heteroarilo o similar, r^8 es arilo, heteroarilo o similar y r^9 es arilo, heteroarilo, aminometilo opcionalmente sustituido o similar.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Referencia de patente 1: WO 2006/036024

Referencia de patente 2: WO 2007/026916

10 Referencia de patente 3: WO 2004/103968

Sumario de la invención

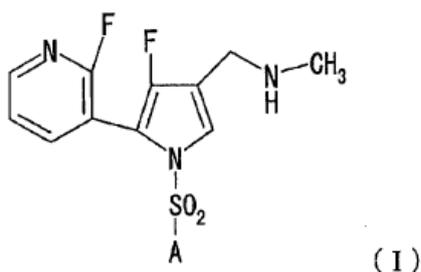
Problemas que van a ser resueltos mediante la invención

15 Un medicamento que suprime eficazmente la secreción de ácidos gástricos como inhibidores de bomba de protones conocidos que es mejorado en la inestabilidad bajo condiciones ácidas, dispersión de efectos debido a polimorfismo de enzimas, metabólicas e interacción con fármacos, que son problemas de los inhibidores de bomba de protones conocidos, se espera que muestre un efecto de tratamiento superior sobre una úlcera péptica o esofagitis por reflujo. Sin embargo, mientras permanece la situación, no ha sido encontrado un inhibidor de bomba de protones capaz de satisfacer suficientemente estos requisitos. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto supresor de la secreción de ácidos superior (particularmente un efecto inhibidor de bomba de protones) que haya sido mejorado en estos problemas.

20

Medios para resolver los problemas

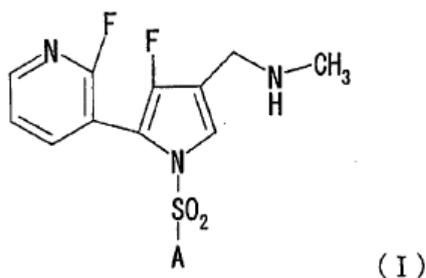
La presente invención ha realizado diversos estudios y ha encontrado que un compuesto representado por la fórmula (I):



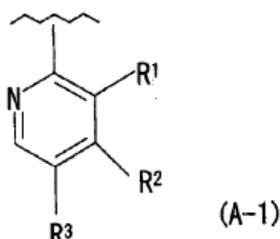
25 en la que los símbolos son como se definen con posterioridad, o una sal del mismo [abreviada en lo sucesivo en la presente memoria descriptiva como compuesto (I) tiene inesperadamente un efecto efecto inhibidor de bomba de protones muy fuerte y es completamente satisfactorio como un medicamento que dio lugar a la compleción de la presente invención.

Consecuentemente, la presente invención se refiere a los siguiente.

30 [1] un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que A es un grupo piridilo que tiene al menos un sustituyente:



- 5 en la que R¹ y R³ son ambos átomos de nitrógeno, R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo,
- [2] el compuesto del apartado [1] anteriormente mencionado, en el que R² es un grupo alquilo C₁₋₆ o una sal del mismo,
- [3] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin- 2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal de la misma
- 10 [4] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin- 2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma
- [5] una composición farmacéutica que comprende el compuesto del apartado [1] anteriormente mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15 [6] la composición farmacéutica del apartado [5] anteriormente mencionado, para ser usada en la supresión de la secreción de ácidos,
- [7] la composición farmacéutica del apartado [5] anteriormente mencionado, para ser usada en la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperacidez gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para ser usada en la inhibición de una hemorragia gastrointestinal superior debida a una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 20 [8] el compuesto del apartado [1] anteriormente mencionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado para tratar o prevenir una úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperactividad gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para ser usado para inhibir una hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,
- 25 [9] uso del compuesto del apartado [1] anteriormente mencionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperacidez gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para la inhibición una sangría gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 30
- 35 Efecto de la invención

El compuesto (I) de a presente invención muestra un efecto inhibidor de bomba de protones superior. Los inhibidores de bomba de protones convencionales como el omeprazol, lansoprazol se convierten en formas activas en un entorno ácido de células parietales gástricas y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de

H⁺/K⁺-ATPasa, e inhiben irreversiblemente la actividad enzimática. Por el contrario, el compuesto (I) inhibe la actividad de bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) de una manera reversible y competitiva con K⁺ y, consecuentemente, suprime la secreción de ácidos. Por lo tanto, a veces es denominado un bloqueador de ácido competitivo con potasio (p-CAB) o un antagonista de bomba ácido (APA). El compuesto (I) exhibe rápidamente la acción y muestra la eficacia máxima desde la administración inicial. Además, su metabolismo está menos influenciado por el polimorfismo metabólico y la variación de la eficacia entre pacientes es pequeña. Además, se ha encontrado que el compuesto (I) está diseñado para tener una estructura química característica en la cual (i) el sustituyente en la posición 5 del anillo de pirrol es un grupo 2-F-3-piridilo (ii) el sustituyente en la posición 4 del anillo de pirrol es un átomo de flúor y (iii) la posición 1 del anillo de pirrol es un grupo 2-piridilsulfonilo que tiene al menos un sustituyente como se define en la reivindicación 1, y esta estructura química conduce a una fuerte actividad inhibidora de bomba de protones y disminuye significativamente la citotoxicidad. Además, se caracteriza porque la sustitución de la posición 4 del anillo de pirrol con un átomo de flúor en el compuesto (I) rebaja la basicidad (valor de pKa) del resto metilaminometilo debido a un efecto de retirada de electrones del átomo de flúor y disminuye el riesgo de la expresión de toxicidad derivado de la fuerte basicidad y porque la introducción de al menos un sustituyente en el grupo 2-piridilo en A del compuesto (I) como se define en la reivindicación 1 controla óptimamente la duración de la acción. Por tanto, a presente invención puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por un fármaco antiinflamatorio no esterooidal o úlcera debida a estrés post-operatorio, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o hiperacidez; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo. Como el compuesto (I) muestra una baja toxicidad y es superior en solubilidad en agua, características cinéticas in vivo y exhibición de eficacia, es útil como una composición farmacéutica. Como el compuesto (I) es estable incluso bajo condiciones ácidas, puede ser administrado por vía oral como un comprimido convencional sin formularlo en forma de una preparación con revestimiento entérico. Esto tiene una consecuencia ventajosa en cuanto a la preparación (comprimido) se puede hacer más pequeña y puede ser fácilmente tragada por pacientes que tengan dificultades para tragar, particularmente las personas mayores y niños. Además, como está exento de un efecto de liberación sostenida proporcionado por las preparaciones con revestimiento entérico, la aparición de la supresión de la secreción de ácidos gástricos es rápida y los síntomas de este dolor pueden ser rápidamente aliviados.

Breve descripción de los dibujos.

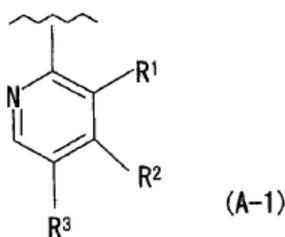
La Fig. 1 muestra los resultados de medición del pH de perfusato en modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada en el ejemplo 2.

La Fig. 2 muestra los resultados de un ensayo de medición del pH de perfusato en un modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada en el ejemplo 5 (comparativo).

La Fig. 3 muestra los resultados de un ensayo de medición del pH de perfusato en un modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada en el ejemplo 24.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" y halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. En la fórmula (I), A es un grupo piridilo que tiene al menos un sustituyente como se define en la reivindicación 1. El "grupo piridilo que tiene al menos un sustituyente para A es un grupo representado por la fórmula



en la que R¹ y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

El "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno" para R² es un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) átomo de halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo y ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo o trifluorometilo.

El "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno" para R² es un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente

1 a 5 (preferentemente 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo) y ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi o trifluorometoxi.

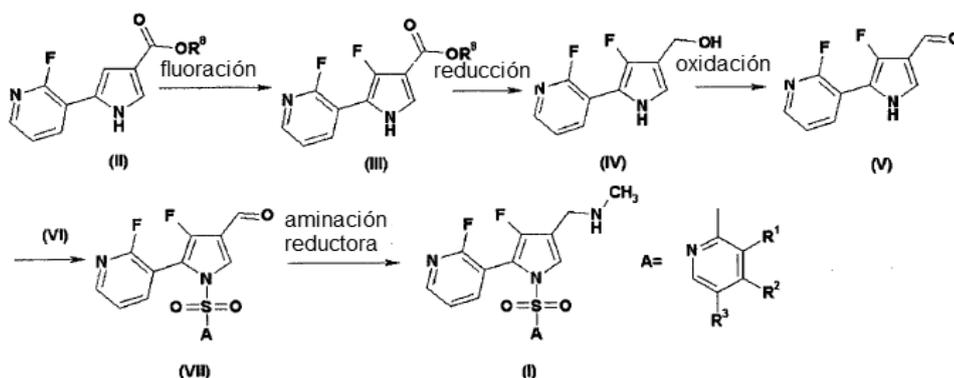
De los compuestos (I), son preferibles los siguientes compuestos.

5 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo, y

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo.

Ejemplos de la sal del compuesto (I) incluyen una sal metálica, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Ejemplos preferidos de una sal metálica incluyen sales de metales alcalinos como sal de sodio, sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos como una sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario o sal de aluminio. Ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina o N,N'-dibenciletilenodiamina. Ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ejemplos preferidos de la sal con un ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina u ornitina. Ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico o ácido glutámico. De estas, son preferidas las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto contiene un grupo funcional ácido, pueden ser mencionadas sales inorgánicas como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) o una sal de amonio; y cuando un compuesto contiene un grupo funcional básico, pueden ser mencionadas sales con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o sales con un ácido orgánico como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Se explican los métodos de producción de un compuesto de fórmula (I) en la presente invención. Los compuestos (II)-(XXXIII) en la fórmula pueden formar sales y se pueden mencionar estas sales, por ejemplo, las similares a las sales de compuesto (I). Aunque los compuestos obtenidos en las respectivas etapas pueden ser usadas para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción o un producto en bruto, pueden ser también fácilmente aislados y purificados a partir de la mezcla de reacción a través de medios conocidos de separación purificación como recristalización, destilación o cromatografía.



35 El compuesto (II) en el que R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo puede ser producido según un método conocido por sí mismo, como el método descrito en Chem. Pharm. Bull., vol. 49, pag. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, pag. 5989 (1994) o un método análogo al mismo.

Los compuestos (III) en los que cada símbolo es como se definió anteriormente pueden ser producidos fluorando un compuesto (II) con un reactivo de fluoración como una sal de N-fluoropiridinio, o difluoruro de xenón. La cantidad de reactivo de fluoración que va a ser usada es 0,75-10 equivalentes, preferentemente 1-5 equivalentes con relación al compuesto (II). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos hidrocarburos como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dietil-éter, acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente que van a ser usados, es generalmente de 14 minutos a 24 horas, preferentemente 30 minutos a 12 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -78°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 60°C . Además, es posible introducir un grupo de flúor

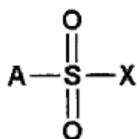
mediante reacciones por etapas, por ejemplo, bromación con N-bromosuccinimida (NBS), seguida de conversión en un grupo flúor mediante reacción de sustitución.

5 El compuesto (IV) puede ser producido reduciendo compuesto (III) con un agente reductor como hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de calcio. Como el agente reductor es particularmente preferido hidruro de isobutilaluminio. La cantidad del agente reductor que va a ser usado es de 0,75-10 equivalentes, preferentemente 1-5 equivalentes con relación al compuesto (III).

10 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos disolventes como hidrocarburos como benceno, tolueno, éteres como tetrahidrofurano, dietil-éter, etc. y un disolvente mixto de los mismos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo e los reactivos y disolventes que van a ser usados, generalmente es de 10 minutos a 24 horas, preferentemente 30 minutos a 8 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -78°C a 100°C, preferentemente de 78°C a 25°C.

15 El compuesto (V) puede ser producido haciendo reaccionar compuesto (IV) con un oxidante como un complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina, perrutenato de tetra-n-propilamonio. Como oxidante es preferido dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio. Esta reacción de oxidación se puede realizar, por ejemplo, según el método descrito en Synthesis, pag. 639 (1994).

El compuesto (VII) puede ser producido haciendo reaccionar compuesto (V) con un compuesto representado por la fórmula (VI)



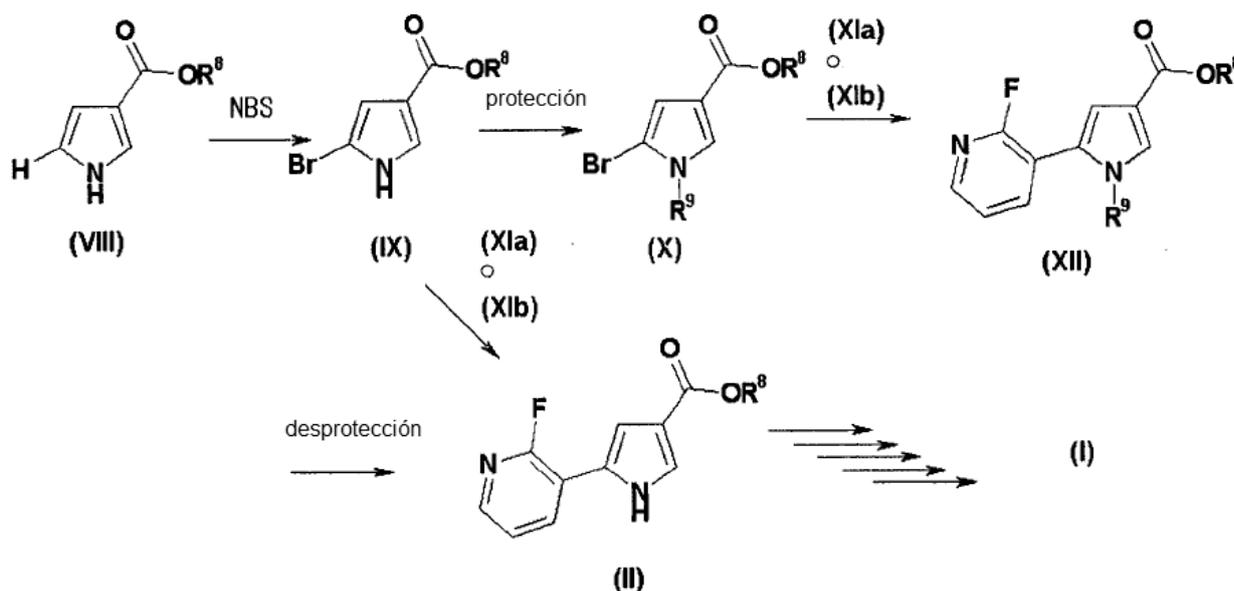
(VI)

20 en la que X es un átomo de halógeno como un átomo de flúor, un átomo de cloro y el otro símbolo es como se definió anteriormente. La cantidad de compuesto (VI) que va a ser usada es de 0,75-10 moles, preferentemente 1-3 moles por 1 mol de compuesto (V).

25 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos hidrocarburos como benceno, tolueno, éteres como tetrahidrofurano, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos.

30 El uso de una base es eficaz para la reacción. Como la base se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, bases metálicas como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas como piridina, lutidina, aminas terciarias como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. La cantidad de la base que va a ser usada es de 0,8 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles por 1 mol de compuesto (V). La reacción se puede llevar a cabo también ventajosamente en la presencia conjunta de un éter corona. Como el éter corona se puede mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter o 18-corona-6-éter. La cantidad del éter corona que va a ser usada es de 0,01 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por 1 mol de compuesto (V). Aunque el tiempo de la reacción varía dependiendo de los reactivos y los disolventes que van a ser usados, generalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 8 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -20°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

40 El compuesto (I) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido usando compuesto (VII) y metilamina o una sal de la misma, mediante una reacción de aminación reductora análoga al método descrito por Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-111, pag. 1380 - 1385 (publicado por MARUZEN CO., LTD.). Además, el compuesto (II) puede ser producido también según el siguiente método y el compuesto (I) puede ser producido usando un método similar al método anteriormente descrito.



El compuesto (VIII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, los métodos descritos en *Tetrahedron Letters*, vol. 13, p. 5337 (1972), *Heterocycles*, vol. 7, pag. 77 (1977), *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 27, pag. 2857 (1979), *J. Org. Chem.*, vol. 62, pag. 2649 (1997) y similares, o un método análogo a los mismos.

5

El compuesto (IX) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con N-bromosuccinimida (NBS). La N-bromosuccinimida (NBS) es usada preferentemente en aproximadamente un equivalente con relación al compuesto (VIII) y la reacción se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte como nitrógeno o argón.

10 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos disolventes como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o dietil-éter), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida) o un disolvente mixto de los mismos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente que va ser usado, generalmente es de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 5 minutos a 12 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -78°C a 80°C , preferentemente de -78°C a 30°C .

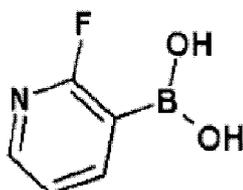
15

La adición de una base es a veces eficaz para la reacción. Aunque la base que va a ser usada no está limitada en la medida en que se produzca la reacción, pueden ser mencionadas bases orgánicas como piridina, picolina o lutidina. La cantidad de la base orgánica que va a ser usada es de 0,001 a 10 equivalentes, preferentemente de 0,001 a 0,1 equivalente por compuesto (VIII).

20 El compuesto (X) en el que R^9 es un grupo protector de pirrol y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, puede ser preparado protegiendo el nitrógeno de pirrol del compuesto (IX). El compuesto protector de pirrol no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen un grupo Terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz), un grupo arilo o heteroarilsulfonilo, un grupo bencilo o un grupo triisopropilsililo.

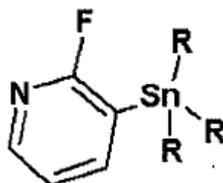
25 Esta reacción de protección se puede realizar según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, un método análogo al método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pag. 494-653, Wiley- Interscience (1999) y similares.

El compuesto (XII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente, puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula (XIa)



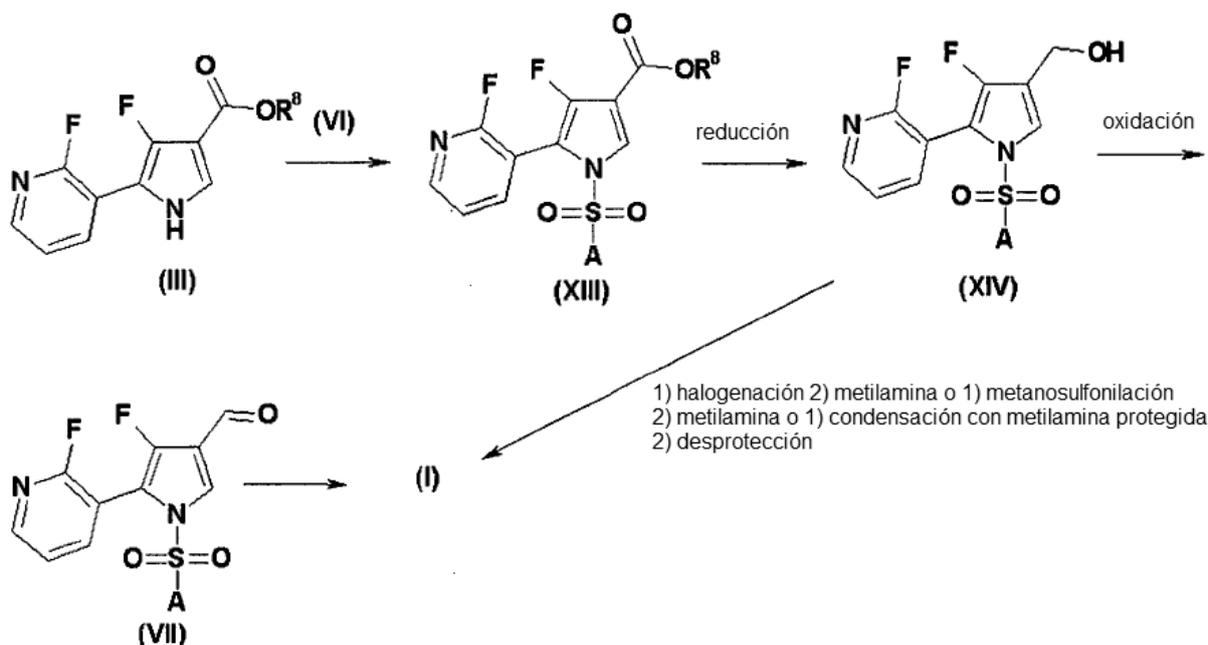
30

en el que cada símbolo es como se definió anteriormente, o diversos derivados de ésteres de la fórmula (XIa) según el método descrito en *Synthetic Communications*, vol. 11, pag. 513 (1981), o un método análogo al mismo. Además, puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula (XIb)



- 5 en el que R es un grupo alquilo o un grupo arilo, según el método descrito en *Synthesis*, vol. 7, páginas 564-565 (1986) o un método análogo al mismo. Ejemplos del "grupo alquilo" para R incluyen un grupo metilo y un grupo n-butilo y ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo fenilo.

10 El compuesto (II) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir del compuesto (IX) según un método similar al método para producir el compuesto (XII) a partir de compuesto (X). Alternativamente, el compuesto (II) puede ser producido a partir del compuesto (XII) mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pag. 494-653, Wiley- Interscience (1999) y similares, separando un grupo protector de nitrógeno de pirrol. Además, el compuesto (I) puede ser producido también según el siguiente método.

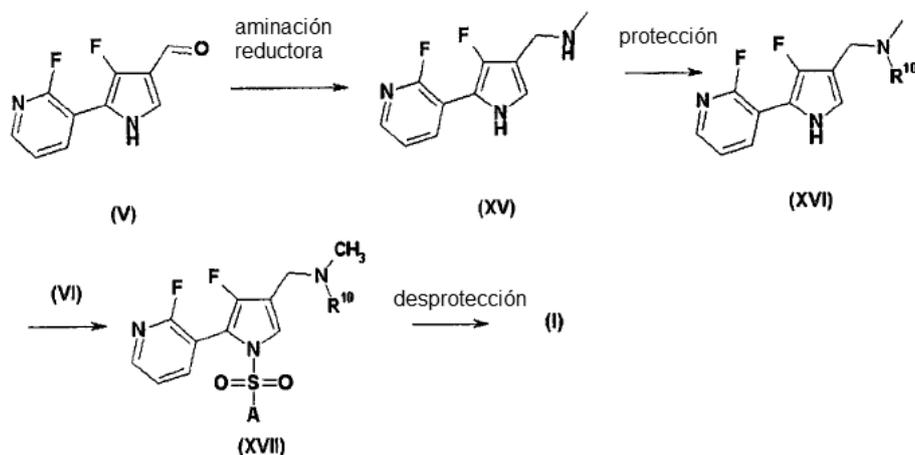


- 15 El compuesto (XIII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir del compuesto (III) según un método similar al método para producir compuesto (VII) a partir de compuesto (V).

El compuesto (XIV) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XIII) según un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir de compuesto (III).

- 20 El compuesto (VII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XIV) según un método similar al método para producir compuesto (V) a partir de compuesto (IV).

25 El compuesto (I) puede ser producido a partir de compuesto (VII) mediante un método similar al método anteriormente descrito. Alternativamente, el compuesto (I) puede ser producido también a partir de compuesto (XIV) según un método que incluye hacer reaccionar metilamina a través de halogenación y metanosulfonilación, un método que incluye una condensación con metilamina protegida por Boc, etc. seguido de desprotección. Además, el compuesto (I) puede ser producido también según el siguiente método.

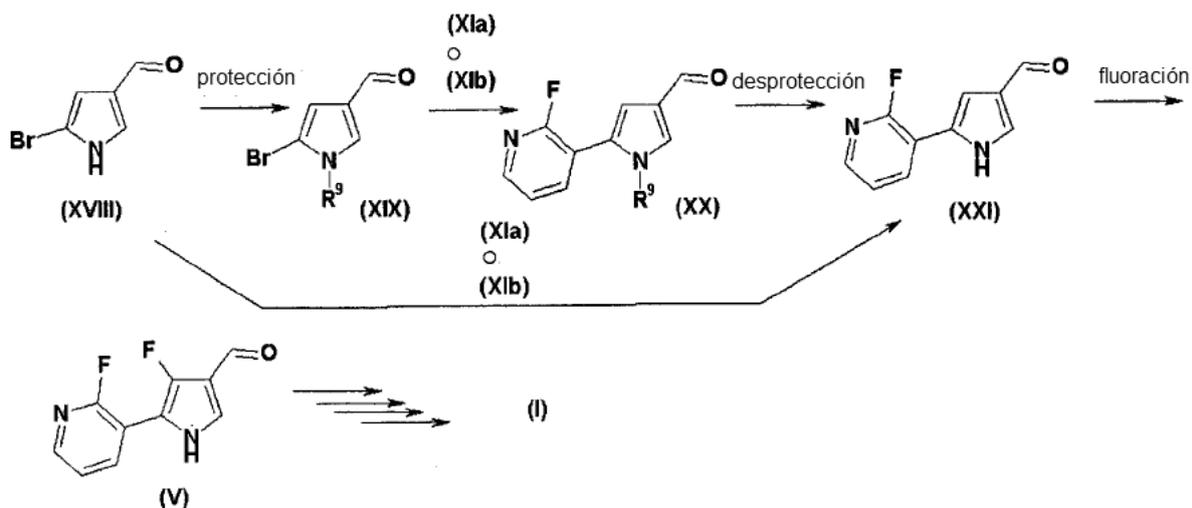


El compuesto (XV) como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (V) según un método similar al método para producir compuesto (I) a partir de compuesto (VII).

5 El compuesto (XVI) en el que R^{10} es un grupo protector de amino puede ser producido protegiendo el grupo amino del compuesto (XV). Ejemplos del grupo protector de amino incluyen, pero sin estar particularmente limitado a ello, un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz) o un grupo 2,4-dimetoxibencilo. Esta reacción de protección se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pag. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares.

10 El compuesto (XVII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir del compuesto (XVI) según un método similar al método para producir compuesto (VII) a partir de compuesto (V).

15 El compuesto (I) puede ser producido separando el grupo protector de amino del compuesto (XVII) mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pag. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares. El compuesto (V) puede ser producido también mediante el siguiente método. Adicionalmente, el compuesto (I) puede ser producido usando un método similar al método anteriormente descrito.



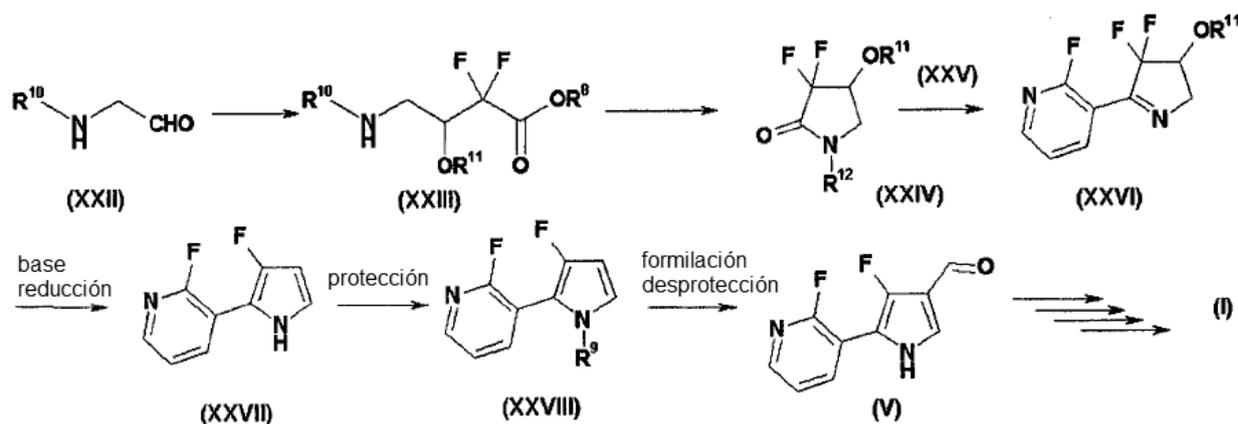
El compuesto (XVIII) puede ser producido según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 55, pag. 6317 (1990), o un método análogo al mismo.

20 El compuesto (XIX) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente, puede ser producido a partir del compuesto (XVIII) según un método similar al método para producir compuesto (XX) a partir de compuesto (IX).

El compuesto (XX) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XIX) según un método similar al método para producir compuesto (XII) a partir de compuesto (XX).

El compuesto (XXI) puede ser producido a partir de compuesto (XX) según un método similar al método para producir compuesto (II) a partir de compuesto (XII). Alternativamente, el compuesto (XXI) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XVIII) según un método similar al método para producir compuesto (XII) a partir de compuesto (X).

- 5 El compuesto (V) puede ser producido a partir de compuesto (XXI) según un método similar al método para producir compuesto (III) a partir de compuesto (II). Además, el compuesto (V) puede ser producido según el siguiente método. Adicionalmente, el compuesto (I) puede ser producido usando un método similar al método anteriormente descrito.

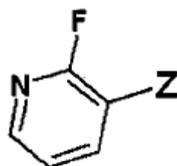


- 10 El compuesto (XXII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 40, pag. 4905-4908 (1999) y similares, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XXIII) en el que R^{11} es un grupo protector de hidroxilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, puede ser producido, por ejemplo, según el método descrito en Organic Biomolecular Chemistry (Org. Biomol. Chem.), vol. 1, pag. 3527- 3534 (2003) y similares haciendo reaccionar compuesto (XXXII) con éster de ácido bromo- (o cloro- o yodo-)difluoroacético y protegiendo el grupo hidroxilo resultante. El grupo protector de hidroxilo no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción y ejemplos preferidos incluyen un grupo tosilo o un grupo mesilo.

El compuesto (XXIV) en el que R^{12} es un grupo protector de amida y los otros símbolos son como se definieron anteriormente puede ser producido sometiendo el compuesto (XXII) a una reacción de ciclación a través de la desprotección de un grupo amino y protegiendo el grupo amido. Las condiciones de la desprotección de grupo amino y ciclación no están particularmente limitadas en la medida en que se produzca la reacción y ejemplos de las mismas incluyen las condiciones de reacción para una ciclación y desprotección simultánea en una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo. El grupo protector de amida no está limitado en la medida en que se produzca la reacción y ejemplos preferidos incluyen un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC).

El compuesto (XXVI) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido haciendo reaccionar compuesto (XXIV) con un compuesto representado por la fórmula (XXV) en la que Z es un átomo o molécula que confiere nucleofilicidad como Li, MgBr.



- 30 El compuesto (XXV) puede ser producido en un sistema de reacción según, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Lett., vol. 21, p. 4137 (1980) or Tetrahedron Lett., vol. 42, pag. 8697 (2001), o un método análogo al mismo.

El disolvente de esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción y los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos como N-hexano, tolueno, éteres como tetrahidrofurano, dietil-éter o un disolvente mixto de los mismos. El tiempo de reacción varía dependiendo del sustrato y el disolvente que van a ser usados y generalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

El compuesto (XXVII) puede ser producido según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito

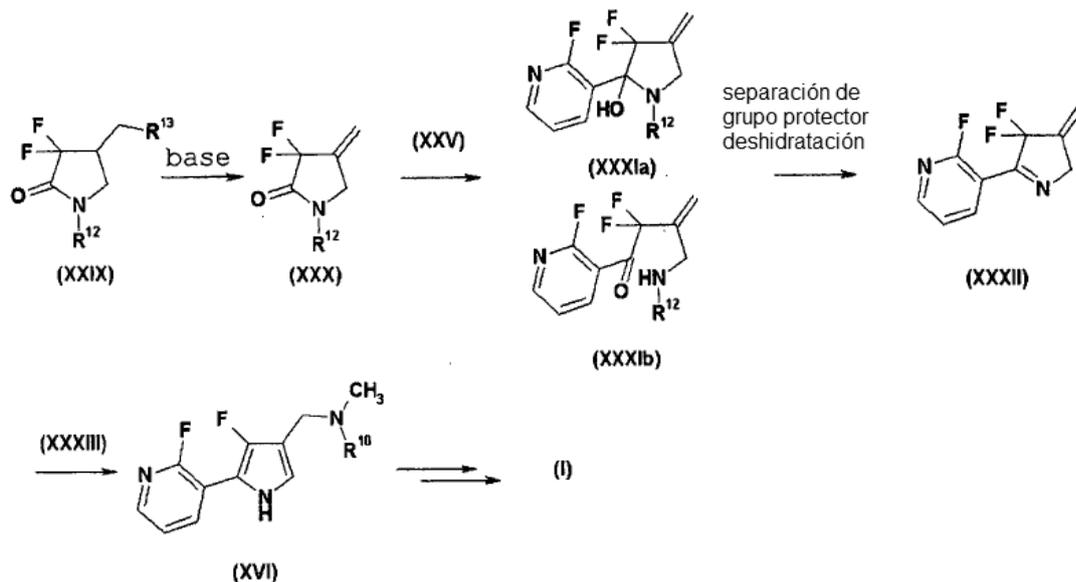
en Tetrahedron Letters, vol. 36, p. 5119-5122 (1995) y similares, o un método análogo al mismo. Alternativamente, el compuesto (XXVII) puede ser producido reduciendo compuesto (XXVI) y haciendo reaccionar el compuesto resultante con una base. El agente reductor que va a ser usado para esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción y ejemplos preferidos incluyen borohidruro de sodio.

- 5 Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, bases metálicas como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas como piridina, lutidina, aminas terciarias como trietilamina, tripopilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]Undec-7-eno (DBU). La cantidad de las bases que van a ser usadas es de 0,8 a 20 moles, preferentemente 1 a 10 moles por 1 mol de compuesto (XXVI).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos hidrocarburos como benceno, tolueno, éteres como tetrahidrofurano, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Esta reacción es ventajosa en cuanto puede ser realizada en la presencia conjunta de éteres corona. Ejemplos del éter corona incluyen 15-corona-5-éter o 18-corona-6-éter. La cantidad del éter corona que va a ser usado es de 0,01 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (XXVI). Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente que van a ser usados, generalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferentemente 10 minutos a 8 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -78°C a 100°C, preferentemente de -10°C a 70°C.

El compuesto (XXVIII) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XXVII) según un método similar al método para producir compuesto (X) a partir de compuesto (IX).

El compuesto (V) puede ser producido a partir de compuesto (XXVIII), por ejemplo, mediante una reacción de formilación típica que incluye tratar un producto de reacción de cloruro de oxalilo con dimetilformamida. Además, puede ser producido compuesto (V) mediante un método que incluye introducir un grupo ciano y un ácido carboxílico y convertir el compuesto resultante en aldehído. Además, el compuesto (XVI) puede ser producido también según el siguiente método y el compuesto (I) puede ser producido usando un método similar al método anteriormente descrito.



30 El compuesto (XXIX) en el que R¹² es como se definió anteriormente y R¹³ es un átomo de halógeno como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo puede ser producido según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 66, pag. 315 (2001) y similares, o un método análogo al mismo. Ejemplo del grupo protector de amida para R¹² incluyen, pero sin limitación particular, un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo tosilo, un grupo bencilo o un grupo alilo.

35 El compuesto (XXX) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido tratando compuesto (XXIX) con una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, bases metálicas como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas como piridina, lutidina, aminas terciarias como trietilamina, tripopilamina,

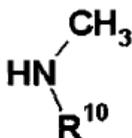
tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. La cantidad de la base que va ser usada es de 0,8 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX).

5 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos hidrocarburos como benceno, tolueno, éteres como tetrahidrofurano, amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente que van a ser usados, generalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferentemente 10 minutos a 8 horas. La temperatura de la reacción es de generalmente de -78°C a 100°C, preferentemente de -10°C a 70°C.

10 El compuesto (XXXIa) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente o el compuesto (XXXIb) en el que cada uno de los símbolos en la fórmula es como se definieron anteriormente puede ser producido a partir de compuesto (XXX) según un método similar al método para producir compuesto (XXVI) a partir de compuesto (XXIV).

15 El compuesto (XXXII) puede ser producido sometiendo el compuesto (XXXIa) o compuesto (XXXIb) a una reacción de desprotección y deshidratación. Aunque las condiciones de la reacción no están particularmente limitadas varían dependiendo del tipo de grupo protector y el disolvente que van a ser usados. Por ejemplo, la desprotección y la reacción de deshidratación se producen continuamente tratando con un ácido como ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

20 El compuesto (XVI) en el que cada símbolo es como se definió anteriormente puede ser producido tratando un compuesto representado por la fórmula (XXXIII) en la que cada símbolo es como se definió anteriormente con una base como hidruro de sodio, n-butil-litio y haciendo reaccionar el compuesto resultante con compuesto (XXXII).



El grupo protector para R¹⁰ en esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que pueda ser separado y los ejemplos preferidos incluyen un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo 2,4-dimetoxibencilo.

25 Aunque el disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado en la medida en que se produzca la reacción, son preferidos hidrocarburos como n-hexano, tolueno o éteres como tetrahidrofurano, dietil-éter o un disolvente mixto de los mismos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los sustratos y el disolvente que van a ser usados, generalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 5 horas. La temperatura de la reacción es generalmente de -100°C a 100°C, preferentemente de -78°C a 30°C.

30 El compuesto (I) puede ser aislado y purificado mediante medios conocidos como transferencia de fases, concentración, extracción con disolventes, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización o cromatografía. Cuando el compuesto (I) es obtenido como un compuesto libre, puede ser convertido en una sal deseada mediante un método conocido por sí mismo o un método análogo al mismo; inversamente, cuando el compuesto (I) es obtenido como una sal, puede ser convertido en una forma libre u otra sal deseada mediante un método conocido por sí mismo o un método análogo al mismo.

35 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, todos estos isómeros y una mezcla de estos están también abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir del racemato está también abarcado en el compuesto (I). Estos isómeros pueden ser obtenidos como productos únicos según métodos de síntesis y separación conocidos por sí mismos (concentración, extracción con disolventes, cromatografía de columna, recristalización, etc.).

40 El compuesto (I) puede ser un cristal y tanto los cristales únicos como las mezclas de cristales están abarcados por el compuesto (I). Los cristales pueden ser producidos mediante cristalización según métodos de cristalización conocidos por sí mismos.

45 El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, los cuales están abarcados ambos por el compuesto (I).

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I) y una forma de conversión de deuterio en la que ¹H ha sido convertido en ²H (D) están también abarcados por el compuesto (I).

50 El compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención (que en lo sucesivo a veces es abreviado como el compuesto de la presente invención) tienen un efecto inhibitor de bomba de protones y suprimen eficazmente la secreción de ácidos. Además, como muestran una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, Toxicidad crónica,

toxicidad genética, toxicidad reproductora, cardiotoxicidad, interacción con fármacos o carcinogenicidad) y una elevada solubilidad en agua, y son superiores en la estabilidad en características cinéticas in vivo (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción) y exhibición de eficacia, son útiles como medicamentos.

5 El compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, úlcera debida a estrés post-operatorio, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofaguitis erosiva; esofaguitis por reflujo como esofaguitis por reflujo erosivo; enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático) como reflujo esofagal no erosivo, reflujo esofagal no acompañado de esofaguitis; esófago de Barrett; dispepsia funcional; úlcera gástrica (que incluye cáncer gástrico asociado a una producción favorecida de interleucina-1 β debido al polimorfismo génico de interleucina-1); linfoma MALT de estómago; hiperacidez; hemorragia gastrointestinal superior provocada por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica, estrés invasivo (por ejemplo, estrés provocado por cirugía principal que requiere un manejo intensivo post-operatorio, o trastorno cerebrovascular, lesión craneal, fallo de órganos múltiples o tratamiento intensivo que requiere una quemadura extensiva); trastornos de las vías aéreas; asma; en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), administración pre-anestésica, erradicación o ayuda a la erradicación de *Helicobacter pylori*. Como se usan en la presente memoria descriptiva, la esofaguitis por reflujo anteriormente mencionada (esofaguitis erosiva) y la enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático) se denominan a veces colectivamente de forma simple GERD.

20 El contenido de un compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso con relación a la composición completa. Aunque está sometida a cambios dependiendo de la diana de administración, vía de administración o enfermedad diana, su dosis es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.500 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 a 150 mg/día basada en el ingrediente activo cuando, por ejemplo, el compuesto es administrado por vía oral como un agente anti-úlceras a un ser humano adulto (60 kg). El compuesto de la presente invención puede ser administrado una vez al día en dos o tres partes divididas por día.

30 El compuesto de la presente invención muestra una baja toxicidad y puede ser administrado de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones tópica, rectal o intravenosa) como tal o como una preparación que contiene una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacológicamente aceptable mezclado según un método conocido por sí mismo, como comprimidos (que incluyen comprimidos revestidos con azúcar y comprimidos revestidos con películas), polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda), comprimido disgregante por vía oral, película disgregante por vía oral, líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida o venda. Particularmente, el compuesto de la presente invención es administrado preferentemente como una preparación oral en la forma de comprimido, gránulo o cápsula.

35 El vehículo farmacológicamente aceptable que puede ser usado para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversas sustancias de vehículos orgánicos o inorgánicos de uso común como materiales farmacéuticos que incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes suspensores, agentes de isotonicidad, tampones y agentes suavizantes para preparaciones líquidas. Pueden ser usados también en la medida necesaria aditivos farmacéuticos ordinarios como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes de sabor ácido, agentes formadores de burbujas y sabores. Estos "excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero u óxido de titanio. Estos "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, sacarosa, ésteres de ácidos grasos, polietilenglicol, talco o ácido esteárico. Estos "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano o hidroxipropil-celulosa con baja sustitución. Estos disgregantes incluyen (1) crospovidona, (2) los denominados super-disgregantes como croscarmelosa de sodio (fabricada por FMC-Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) y carmelosa de calcio (fabricada por Gotoku Yakuhin), etc., (3) carboximetil-almidón de sodio (por ejemplo, producto de la empresa Matsutani Chemical), (4) hidroxipropil-celulosa de baja sustitución (por ejemplo, producto de la empresa Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, etcétera. Dicha "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico de homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona que incluyen polivinilpirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, de los que son ejemplos Colidon CL (marca registrada; producido por la empresa BASF), Polyplasdon XL (marca registrada; producido por la empresa ISP), Polyplasdon XL-IO (marca registrada; producido por la empresa ISP), Polyplasdon INF-IO (marca registrada; producido por la empresa ISP). Estos "polímeros solubles en agua" incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en agua y solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa como hidroxipropil-celulosa (denominada también en lo sucesivo HPC) etc, polivinilpirrolidona), polímeros solubles en agua e insolubles en etanol (por ejemplo, derivados de celulosa como hidroxipropilmetil-celulosa (denominada también en lo sucesivo HPMC) etc., metil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, poli(acrilato de sodio, poli(alcohol vinílico), alginato de sodio o goma guar). Estas sales inorgánicas básicas incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Son preferidas las sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Son más preferidas las sales inorgánicas básicas de magnesio. Estas sales inorgánicas básicas de sodio, incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio o hidrogenofosfato de disodio. Estas sales inorgánicas básicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio

o hidrogenocarbonato de potasio. Estas sales inorgánicas básicas de magnesio incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$, e hidróxido de aluminio-magnesio. Son preferidos el carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio. Estas sales inorgánicas básicas de calcio, incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc. Estos "disolventes" incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, marogol, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de oliva. Estos "agentes solubilizantes" incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, triclanometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio o citrato de sodio. Estos "agentes suspensores" incluyen, por ejemplo, tensioactivos como esteariltrietanolamina, lauril-sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc.; polímeros hidrófilos como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, etc. Estos "agentes de isotonicidad" incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol o D-manitol. Estos "tampones incluyen, por ejemplo, soluciones tamponantes de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc. Estos "agentes suavizantes" incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico. Estos "conservantes" incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético o ácido sórbico. Estos "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico o α -tocoferol. Estos "colorantes", incluyen, por ejemplo, colores alimenticios como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 etc.; colores lake para alimentos u óxidos férrico rojo. Estos "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia o taumatina. Estos "agentes de sabor ácido" incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico o ácido málico. Estos "agentes formadores de burbujas, incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio. Estos "sabores" pueden ser sustancias sintéticas o sustancias que se producen de forma natural e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol o fresa.

El compuesto de la presente invención puede ser preparado en forma de una preparación para una administración oral de acuerdo con un método comúnmente conocido, por ejemplo, mediante compresión-conformación con un vehículo como un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante o similar y revistiendo posteriormente la preparación en la medida necesaria mediante un método comúnmente conocido para los fines de enmascarar sabores, disolución entérica o liberación sostenida. Para una preparación entérica, puede ser proporcionada una capa intermedia mediante un método comúnmente conocido entre la capa entérica y la capa que contiene fármaco para los fines de separación de las dos capas.

Para preparar el compuesto de la presente invención como un comprimido de disgregación por vía oral, los métodos disponibles incluyen, por ejemplo, un método en el que un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa es revestido con un compuesto de la presente invención y, cuando sea necesario, una sal inorgánica básica y seguidamente es adicionalmente es revestido con una capa de revestimiento que contiene un polímero soluble en agua para proporcionar una composición, que es revestida con una capa de revestimiento entérico que contiene polietilenglicol, adicionalmente revestido con una capa de revestimiento entérico que contiene citrato de trietilo, incluso adicionalmente revestido con una capa de revestimiento entérico que contiene polietilenglicol y finalmente revestido con manitol para proporcionar gránulos finos, que se mezclan con aditivos y se conforman.

La "capa de revestimiento entérico" anteriormente mencionada incluye, por ejemplo, una capa que consiste en una mezcla de uno o más tipos de sustratos de polímeros entéricos acuosos como acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-succinato de hidroximetil-celulosa, copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit (marca registrada, producido por la empresa Rohm) L30D-55, Colicoat (marca registrada, producido por la empresa BASF), MAE30DP, Polyquid (marca registrada, producido por la empresa San-yo Chemical), PA30 etc.), carboximetil-celulosa, goma laca; sustratos de liberación sostenida como copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit (marca registrada), NE30D, Eudragit (marca registrada), RL30D, Eudragit (marca registrada) RS30D, etc.); polímeros solubles en agua; plastificantes como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina o aceite de ricino.

El "aditivo" anteriormente mencionado incluye, por ejemplo, alcoholes de azúcares solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolas (marca registrada), KG 801, Avicel (marca registrada) PH 101, Avicel (marca registrada) PH 102, Avicel (marca registrada) PH 301, Avicel (marca registrada) PH 302, Avicel (marca registrada) RC-591 (celulosa cristalina-carmelosa de sodio) etc.), hidroxipropil-celulosa de baja sustitución (por ejemplo, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), sus mezclas, etc.). Adicionalmente, se usan también aglutinantes, agentes de sabor ácido, agentes formadores de burbujas, agentes edulcorantes, sabores, lubricantes, colorantes, estabilizadores, excipientes, disgregantes, etc.

El compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con 1 a 3 de otros ingredientes activos. Estos "otros ingredientes activos" incluyen, por ejemplo, sustancias activas *anti-Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, etcétera. Ejemplos de la "sustancia activa *anti-Helicobacter pylori*" incluyen antibióticos de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, bencil-penicilina, piperacilina, mecillinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos cefem (por ejemplo, cefixima, cefaclor, etc.) antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, rokitamicina,

fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos de estreptomina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos de aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina, amikacina, etc.), imipenem. De estos, son preferidos los antibióticos de penicilina o los antibióticos macrólidos. Estos “compuestos de imidazol” incluyen, por ejemplo, metronidazol o miconazol. Estas “sales de bismuto” incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto o succisalicilato de bismuto. Estos “compuestos de quinolona” incluyen, por ejemplo, ofloxacina, o ciprofloxacina. Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se usa preferentemente un compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención con un antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina) y un antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina).

Para los fines de erradicación de *Helicobacter pylori*, aunque el compuesto de la presente invención tiene una acción anti-*H. pylori* (acción bacteriostática o acción de erradicación) por sí mismo, puede mejorar la acción antibacteriana de otros antibióticos basados en la acción de control del pH en el estómago y proporciona también un efecto de asistencia como un efecto de erradicación basado en la acción de los antibióticos que van a ser usados en combinación. Estos “otros ingredientes activos” y el compuesto (I) o sal del mismo de la presente invención pueden ser mezclados, preparados como una composición farmacéutica única [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluidas cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.] de acuerdo con un método comúnmente conocido y usados en combinación y pueden ser preparados también como preparaciones separadas y administrados al mismo sujeto de forma simultánea o en un intervalo de tiempo.

Además, el compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con un fármaco procinético, un fármaco que actúe como esfínter esofagal inferior (por ejemplo, supresor de la relajación del esfínteresofagal inferior transitorio, etc.), abridor de canales CIC-2 (estimulante de la secreción de jugos intestinales), un antagonista de receptor H₂ de histamina, un antiácido, un sedante, un estomacal o un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID). Como el “fármaco procinético”, por ejemplo, se pueden mencionar domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprima o tegaserod. Como “un fármaco que actúa como un esfínter esofagal inferior”, por ejemplo, se pueden mencionar agonistas de receptor de GABA-B como baclofeno, una forma ópticamente activa del mismo o antagonistas de receptores de glutamina. Como el abridor de canales CIC-2 (estimulante de la secreción de jugos intestinales)” se puede mencionar lubiprostona. Como el “antagonista de receptor H₂ de histamina” se puede mencionar cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, misatidina o lafutidina. Como el “antiácido” se puede mencionar hidrógeno-carbonato de sodio o hidróxido de aluminio. Como los “sedantes” se puede mencionar diazepam o clordiazepóxido, como el “estomacal” se puede mencionar gentiana, swertia japónica o diastasa. Como el “fármaco antiinflamatorio no esterooidal” se puede mencionar, por ejemplo, aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido mefeámico, diclofenac, etodorac, piroxicam o celecoxib.

Un fármaco procinético, un fármaco que actúe sobre el esfínter esofagal inferior, un abridor de canales CIC-2 (estimulante de la secreción de jugos intestinales), un antagonista de receptor H₂ de histamina, un antiácido, un sedante, un estomacal o un fármaco antiinflamatorio no esterooidal y un compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención pueden ser mezclados, preparados como una composición farmacéutica única (por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, capsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.) según un método conocido por sí mismo para un uso combinado o pueden ser preparados como preparaciones separadas y administrados al mismo sujeto simultáneamente o de una manera prolongada en el tiempo.

El compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con los siguientes fármacos;

- (i) inhibidor de bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;
- (ii) un agente de combinación antiácido oral, por ejemplo, Maalox, Aludrox y Gaviscon;
- 45 (iii) un protector de membranas mucosas, por ejemplo, polaprezinc, ecabe sodio, rebimipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropiline-cobrer y plaunotol;
- (iv) un agente antigástrico, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;
- (v) un antagonista 5-HT₃, por ejemplo, dolasetron, palonosetrón, alosetrón, azasetrón, ramosetrona, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e indisetron;
- 50 (vi) un agonista 5-HT₄, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtripitano;
- (vii) un agente laxante, por ejemplo, Trifyba, Fybogel, Konsyl, Isogel, Regulan, Celevac y Normacol;
- (viii) un agonista GABA_B, por ejemplo, baclofeno y AZD-3355;
- (ix) un antagonista GABA_B, GA8-360 y 8G8-742;
- (x) un bloqueante de canales de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina,

lomerizina, diltiazem, galopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudil;

(xi) un antagonista de dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;

5 (xii) un antagonista de taquikinina (NK) particularmente antagonista NK-3, NK-2 y NK-1 por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridino-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y (2S,3S)-3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina;

10 (xiii) un inhibidor de monóxido nítrico sintasa, por ejemplo, GW-274150, pilarginina, P54, guanidioetildisulfuro y nitroblurbiprofeno;

(xiv) un antagonista de receptor 1 vanilloide, por ejemplo, AMG517 y GW-705498;

(xv) un agonista de grelina, por ejemplo, capromorelina y TZP-101;

(xvi) un inhibidor de AChE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092.

15 Los fármacos (i)-(xiv) y el compuesto (I) anteriormente mencionados o una sal de los mismos de la presente invención pueden ser mezclados, preparados como una composición farmacéutica única [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluidas cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorio, preparaciones de liberación sostenida, etc.] según un método conocido por sí mismo para un uso combinado o pueden ser preparados también en forma de preparaciones separadas y administradas al mismo sujeto simultáneamente o de una manera
20 prolongada en el tiempo.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo que sigue haciendo referencia a ejemplos de referencia, ejemplos, y ejemplos experimentales.

25 En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, la "temperatura ambiente" significa generalmente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, pero no está particularmente limitada de forma estricta. La relación de mezcla de líquidos muestra una relación en volumen. Salvo que se especifique otra cosa "%" significa % en peso. El rendimiento está en % mol/mol. La cromatografía de columna de gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm fabricada por la empresa MERCK, Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (marca registrada) NH descrita como cromatografía de columna de gel de sílice básica) o Purif-Pack fabricada por
30 MORITEX (descrita como cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de gel de sílice básica). El punto de fusión se midió usando un aparato de medición de puntos de fusión residuales Yanagimoto o un aparato de medición de puntos de fusión residuales Buechi (B-545) y se muestra sin correcciones. Para el espectro ¹H-RMN se usó tetrametilsilano como patrón interno y se usaron espectrómetros Varian Gemini-200 (200M Hz), Mercury-300 (300 M Hz) y aparatos de resonancia magnética nuclear JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) Bruker
35 AVANCE AV300 (300 M Hz) y JNM-AL400 (400 M Hz) para la medición. Se usaron las siguientes abreviaturas para mostrar los resultados de las mediciones.

s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: triple doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuartete, dq: doble cuartete, m: multiplete, br: ancho, brs: singlete ancho, J: constante de acoplamiento, Hz: hertzios.

Ejemplo de referencia 1

40 (2-Oxoetil)carbamato de terc-butilo

A una solución mixta de (2-hidroxi)etilcarbamato de terc-butilo (10,0 g) en dimetil-sulfóxido (50 ml) y trietilamina (12,3 g) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (15,0 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con
45 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3 → 13:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 6,50 g, 66%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 4,08 (2H, d, J=4,5 Hz), 5,19 (1H, s ancho), 9,66 (1H, s).

50

Ejemplo de referencia 2

4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2,2-difluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo

Se lavó polvo de zinc (23,0 g) con 0,1 mol/l de ácido clorhídrico, etanol y dietil-éter y se secó bajo presión reducida. Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de polvo de zinc lavado en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió una solución de (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (35,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió gradualmente gota a gota bromodifluoroacetato de etilo (75,9 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (30 ml) y se añadieron piridina (40 ml), trietilamina (19 ml), 4-dimetilaminopiridina (3,35 g) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (39,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con 1 ml/l de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo= 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (44,8 g, 46%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J=1,2 Hz), 1,46 (9H, s), 2,46 (3H,s), 3,26-3,43(1H, m), 3,71 (1H, s ancho), 4,28 (2H, q, J=1,1 Hz), 4,77 (1H, s ancho), 5,08-5,24 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 3

3,3-Difluoro-4-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]-2-oxopirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]- 2,2-difluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo (44,8 g) en acetato de etilo (50 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. La mezcla obtenida se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (15,6 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron bicarbonato de di-terc-butilo (33,6 g) y 4-dimetilaminopiridina (3,76 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 32,0 g, 80%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,55 (9H,s), 2,48 (3H, s), 3,81-3,91 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,94-5,06 (1H, m), 7,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 4

4-Metilbencenosulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo

A una solución de diisopropilamina (8,76 g) en tetrahidrofurano (230 ml) se añadieron 1,6 mol/l de solución de n-butil-litio/hexano (51 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se le añadió gota a gota 2-fluoropiridina (11,2 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. A la suspensión amarilla pálida resultante se añadió lentamente gota a gota una solución de 3,3-difluoro-4-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (22,6 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla obtenida se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (100 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 4 h mientras se dejaba que la temperatura se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio hasta que la mezcla se hizo neutra. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 10,9 g, 51%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 4,17-4,28 (1H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 5,06-5,13 (1H, m), 7,31 (1H, ddd, J=7,6, 4,9, 1,9 Hz), 7,39 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,22-8,31 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m).

Ejemplo de referencia 5

2-Fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina

5 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo (18,0 g) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,68 g) bajo enfriamiento con hielo, se añadió
 10 adicionalmente metanol (90 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo. A una suspensión de hidruro de sodio (9,74 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo en tetrahidrofurano (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, se añadió 15-corona-5 (32,2 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 6,35 g, 72%).

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 6,10 (1H, t, J=2,9 Hz), 6,69 (1H, dt, J=4,6, 3,4 Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 8,00 (1H, dt, J=4,7, 1,7 Hz), 8,25 (1H, ddd, J=10,3, 7,8, 1,9 Hz), 8,69 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 6

2-Fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina

25 A una suspensión de hidruro de sodio (3,32 g) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina (5,98 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 15-corona-5 (18,3 g) y trifluorometanosulfonato de tris(1-metiletil)sililo (25,4 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó hasta la mitad del volumen bajo presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 10,9 g, 98%).

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04 (18H, d, J=1.0 Hz), 1,09-1,19 (3H, m), 6,17 (1H, dd, J=3,2,1,5 Hz), 6,70 (1H, dd, J=4,8, 3,3 Hz), 7,21 (1H, ddd, J=7,3, 4,9, 1,7 Hz), 7,78 (1H, ddd, J=9,3, 7,3, 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 7

35 4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de N,N-dimetilformamida (717 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,13 g) bajo enfriamiento con hielo y bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la suspensión obtenida se añadió una solución de 2-fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina (1,50 g) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió bajo enfriamiento con hielo, se añadió 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (30 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó hasta la mitad del volumen bajo presión reducida y el residuo se dividió en partes añadiendo acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El sólido residual se lavó con diisopropil-éter (30 ml) y se filtró mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento, 726 mg 78%).

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,29-7,40 (2H, m), 8,11 (1H, dt, J=4,8, 1,6 Hz), 8,29 (1H, ddd, J=10,0, 7,9, 1,9 Hz), 9,22 (1H, s ancho), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 8

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

50 A una solución de 4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (261 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) - metanol (2 ml) se añadió solución al 40% de metilamina-metanol (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (142 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadieron agua (4 ml) y acetato de etilo (4 ml). Se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (410 mg) a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

durante 1 h. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y una capa acuosa y la capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite sólido incoloro (rendimiento 347 g, 86%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,46-6,94 (1H, m), 7,15-7,32 (1H, m), 8,00 (1H, dt, $J=4,7, 1,7$ Hz), 8,23 (1H, ddd, $J=10,2, 7,9, 1,9$ Hz), 8,66 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 9

4-(Bencilsulfanil)-3-metilpiridina

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,44 g) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió gota a gota fenilmetanol (465 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2-bromo-3-metilpiridina (2,0 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró bajo presión reducida. La capa acuosa residual se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 97:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite gris (rendimiento 1,79 g, 72%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 4,49 (2H, s), 6,93 (1H, dd, $J=7,6, 4,9$ Hz), 7,19-7,35 (5H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 8,32 (1H, dd, $J=4,9, 1, 1$ Hz).

Ejemplo de referencia 10

Cloruro de 3-metilpiridino-3-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-3-metilpiridina (1,79 g) en ácido acético (16 ml) - agua (8 ml) se añadió n-clorosuccinimida (3,33 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 3:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido en bruto (rendimiento 153 mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,78 (3H, s), 7,57 (1H, dd, $J=1,9, 4,5$ Hz), 7,82 (1H, ddd, $J=7,7, 1,5, 0,8$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J=4,5, 1, 1$ Hz).

Ejemplo de referencia 11

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 20 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución de {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-corona-5 (110 mg), cloruro de 3-metilpiridino-2-sulfonilo en bruto (153 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 11:9) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 113 mg, 47%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,43 (3H, s), 2,90 (3H, s), 4,32 (2H, s ancho), 7,20 (1H, ddd, $J=7,4, 5,0, 1,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J=7,8, 4,6$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J=7,8, 0,8$ Hz), 7,76-7,85 (1H, m), 8,19 (1H, ddd, $J=4,9, 2,0, 1,0$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J=4,5, 0,9$ Hz)

Ejemplo de referencia 12

2-(Bencilsulfanil)-4-metilpiridina

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 512 mg) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió gota a gota fenilmetanodiol (1,52 g) a temperatura ambiente, se añadió 2-bromo-4-metilpiridina (2,0 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 24:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite

marrón (rendimiento 1,40 g, 56%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=5$, 1 Hz), 6,99 (1H, s), 7,17-7,32 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J=5,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 13

5 Fluoruro de 4-metilpiridino-2-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfonil)-4-metilpiridina (1,40 g) en ácido acético (10 ml)- agua (5 ml) se añadió n-cloro-succinimida (3,48 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió fluoruro de potasio (379 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido en bruto (rendimiento 343 mg, 30 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 7,50 (1H, dt, $J=4,9$, 0,7 Hz), 7,95 (1H, d, $J=0,8$ Hz), 8,69 (1H, d, $J=4,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 14

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[4-metilpiridin-2-il]sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

20 A una suspensión (3 ml) de hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) en tetrahidrofurano se añadió {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5 (330 mg) y fluoruro de 4-metilpiridino-2-sulfonilo (343 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 333 mg, 70%).

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,27 (2H, s ancho), 7,27-7,34 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,87 (1H, ddd, $J=9,2$, 7,5, 1,9 Hz), 8,26 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J=4,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 15

2-(Bencilsulfanil)-5-fluoropiridina

30 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 440 mg) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota fenilmetanodiol (1,37 g) a temperatura ambiente y se añadió 2-bromo-5-fluoropiridina (1,76 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró bajo presión reducida. La capa acuosa residual se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano \rightarrow hexano-acetato de etilo = 97:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón en bruto (rendimiento 244 mg).

Ejemplo de referencia 16

Fluoruro de 5-fluoropiridino-2-sulfonilo

40 A una solución de 2-(bencilsulfonil)-5-fluoropiridina en bruto (244 mg) en ácido acético (13 ml)-agua (1,5 ml) se añadió n-cloro-succinimida (594 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió fluoruro de potasio (65 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla en reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en bruto (rendimiento 69 mg, 35%).

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,75 (1H, ddd, $J=8,7$, 7,4, 2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, $J=8,8,4,1$ Hz), 8,66 (1H, d, $J=2,8$ Hz).

50

Ejemplo de referencia 17

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

5 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg en tetrahidrofurano (2,5 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (220 mg) y fluoruro de 5-de 5-fluoropiridino-2-sulfonilo (120 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 69 mg, 29%).

10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s ancho), 7,24-7,34 (2H, m), 7,52 (1H, ddd, J=8,7, 7,5, 2,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,7, 4,1 Hz), 7,85 (1H, ddd, J=9,2, 7,4, 2,0 Hz), 8,27 (1H, ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Hz), 8,45 (1H, d, J=2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 18

15 2- (Bencilsulfanil)-4-metoxipiridina

A una solución de 2-cloro-4-metoxipiridina (786 mg) en tolueno (10 ml) se añadieron fenilmetanodiol (683 mg, N,N-diisopropiletilamina (1,56 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (212 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (256 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 26 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento 454 mg, 38%).

20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 3,79 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J=5,9, 2,5 Hz), 6,68 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,19-7,34 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 8,27 (1H, d, J=5,7 Hz).

Ejemplo de referencia 19

25 {[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil-4-metoxipiridina (453 mg) en ácido acético (4 ml)-agua (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,10 g bajo enfriamiento con hielo) se calentó gradualmente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1 → 1:1) para proporcionar cloruro de 4-metoxipiridino-2-sulfonilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido. Seguidamente a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite, 30 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil} metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (165 mg) y una solución de cloruro de 4-metoxipiridino-2-sulfonilo en bruto anteriormente obtenida en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 96 mg, rendimiento de las 2 etapas 9%).

35 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,27 (2H, s ancho), 6,94 (1H, dd, J=5,6, 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,3, 2,1 Hz), 7,31 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,87 (1H, ddd, J=9,2, 7,5, 1,8 Hz), 8,26 (1H, d, J=4,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=5,7 Hz).

Ejemplo de referencia 20

3-(Bencilsulfanil)-5-fluoropiridina

50 A una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (522 mg) en tolueno (5 ml) se añadieron fenilmetanodiol (370 mg), N,N-diisopropiletilamina (831 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (108 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (138 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento 587 mg, 90%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,13 (2H, s), 7,23-7,33 (6H, m), 8,25-8,26 (1H, m), 8,30-8,31 (1H, m).

Ejemplo de referencia 21

Cloruro de 5-fluoropiridino-3-sulfonilo

5 A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-fluoropiridina (573 mg) en ácido acético (7,5 ml)-agua (2,5 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,40 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 376 mg, 74%).

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,04 (1H, ddd, J=7,0, 2,7, 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J=2,6 Hz), 9,10 (1H, dd, J=1.1, 0,8 Hz).

Ejemplo de referencia 22

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il] metil}metilcarbamato de terc-butilo

15 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite (20 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil} metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (132 mg) y una solución de cloruro de 5-fluoropiridino-3-sulfonilo (127 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 224mg, 93%).

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,38 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,73-7,86 (1H, m), 8,34 (1H, d, J=4,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=2,7 Hz).

25 Ejemplo de referencia 23

3-(Bencilsulfanil)-4-metilpiridina

30 A una solución de 3-bromo-4-metilpiridina (1,0 g) en tolueno (12 ml) se añadió fenilmetanodiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 mg), tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (213 mg) y 4,5-bis (difencilfosfina)-9,9-dimetoxixanteno (269 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 740 mg, 59%).

35 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,27 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,06 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,14-7,35 (5H, m), 8,30 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 24

Cloruro de 4-metilpiridino-3-sulfonilo

40 A una solución de 3-(bencilsulfanil)-4-metilpiridina (740 mg) en ácido acético (9 ml)-agua (3 ml) se añadió n-clorosuccinimida (1,84 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro en bruto (rendimiento 676 mg).

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 7,34-7,44 (1H, m), 8,77 (1H, d, J=4,9 Hz), 9,19 (1H, s).

Ejemplo de referencia 25

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

50 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 24 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-corona-5 (132 mg) y una solución de cloruro de 4-metilpiridino-3-sulfonilo en bruto (125 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla

se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo → 17:3 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 127 mg, 53%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,19 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,23-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, s ancho), 7,82 (1H, dt, J=8,3,1,9 Hz), 8,18-8,26 (2H, m), 8,58 (1H, d, J=5, 1 Hz).

Ejemplo de referencia 26

3-(Bencilsulfanil)-5-metilpiridina

A una solución de 3-bromo-5-metilpiridina (888 mg) en tolueno (10 ml) se añadieron fenilmetanodiol (705 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,47 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (189 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino-9,9-dimetoxixanteno) (239 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 17:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 1,06 g, 95%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,26 (3H, d, J=0,8 Hz), 4,09 (2H, s), 7,20-7,33 (5H, m), 7,37 (1H, dt, J=2,1, 0,8 Hz), 8,25 (1H, d, J=1.3 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 27

Cloruro de 5-metilpiridino-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-metilpiridina (1,06 g) en ácido acético (15 ml)-agua (5 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,63 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 17:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 700 mg, 74%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 7,96-8,22 (1H, m), 8,78 (1H, d, J=1,5 Hz), 9,06 (1H, d, J=2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 28

{(4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 24 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron {(4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5 (264 mg) y una solución de cloruro de 4-metilpiridino-3-sulfonilo (249 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,35 (3H, d, J=0,4 Hz), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, s ancho), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, ddd, J=7,3, 5,2, 1,5 Hz), 7,38 (1H, s ancho), 7,76-7,90 (1H, m), 8,25-8,34 (1H, m), 8,46 (1H, d, J=2, 1 Hz), 8,63 (1H, d, J=1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 29

{(4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 31 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron {(4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il)metil}metilcarbamato de terc-butilo (100 mg), 15-corona-5 (170 mg), cloruro-hidrocloruro de 6-metilpiridino-3-sulfonilo (91 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 123 mg, 83%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,62 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, s), 7,20 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J=8,0, 1,9 Hz), 7,76-7,86 (1H, m), 8,27-8,36 (1H, m) 8,50 (1H, d, J=2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 30

3-(Bencilsulfanil)-2-metilpiridina

5 A una solución de 3-bromo-2-metilpiridina (1,0 g) en tolueno (12 ml) se añadieron fenilmetanodiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (213 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8269 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 742 mg, 59%).

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J=1.6, 5,0 Hz), 7,21-7,34 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J=4,8,1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 31

Cloruro de 2-metilpiridino-3-sulfonilo

15 A una solución de 3-bencilsulfanil)-2-metilpiridina (731 mg) en ácido acético (9 ml)- agua (3 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,81 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 175 mg, 27%).

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,03 (3H, s), 7,40 (1H, dd, J=8,1, 4,7 Hz), 8,33 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 8,80 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 32

({4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

25 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 34 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (226 mg), 15-corona-5 (185 mg) y una solución de cloruro de 2-metilpiridino-3-sulfonilo (174 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 288 mg, 86%).

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,61 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J=8,1,4,7 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,42 (1H, s ancho), 7,79 (1H, ddd, J=9,2, 7,3,2, 1 Hz), 8,19-8,26 (1H, m), 8,63 (1H, dd, J=4,9,1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 33

2-(Bencilsulfanil)-5-metoxipiridina

40 A una solución de 2-bromo-5-metoxipiridina (1,13 g) en tolueno (15 ml) se añadieron fenilmetanodiol (820 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,71 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (220 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (278 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 49:1 → 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 1,47 g, cuantitativo).

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,99-7,10 (2H, m), 7,19-7,31 (3H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J=2,6, 0,9 Hz).

Ejemplo de referencia 34

Cloruro de 5-metoxipiridino-2-sulfonilo

50 A una solución de 2-(bencilsulfanil)-5-metoxipiridina (1,47 g) en ácido acético (9 ml)-agua (3 ml) se añadió N-clorosuccinimida (3,20 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 17:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 984 mg, 79%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,00 (3H, s), 7,38 (1H, dd, $J=8,9$, 2,8 Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,43 (1H, d, $J=2,8$ Hz).

5 Ejemplo de referencia 35

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 168 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (970 mg), 15-corona-5 (925 mg) y una solución de cloruro de 5-metoxipiridino-2-sulfonilo (984 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta la mitad del volumen, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa saturada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 1,38 g, 93%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,26 (2H, s ancho), 7,16 (1H, dd, $J=8,8$, 2,9 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,87 (1H, ddd, $J=9,2$, 7,4, 2,1 Hz), 8,23 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,26 (1H, ddd, $J=4,9$, 1,9, 0,9 Hz).

Ejemplo de referencia 36

20 Trifluorometanosulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo

A una solución de 5-cloropiridin-3-ol (1,30 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadieron trietilamina (1,21 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (3,93 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo 99:1 → 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 1,73 g, 66%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,69 (1H, t, $J=2,3$ Hz), 8,52 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

30 Ejemplo de referencia 37

3-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridina

A una solución de trifluorometanosulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo (1,73 g) en tolueno (15 ml) se añadieron fenilmetanotiol (861 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,88 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (121 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (153 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo = 19:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 1,63 g, cuantitativo).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,12 (2H, s), 7,21-7,36 (5H, m), 7,53 (1H, t, $J=2$, 1 Hz), 8,36 (2H, d, $J=1,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 38

40 Cloruro de 5-cloropiridino-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-cloropiridina (1,63 g) en ácido acético (9 ml) - agua (3 ml) se añadió N-clorosuccinimida (3,53 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 49:1 → 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 1,26 g, 90%).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,29 (1H, t, $J=2,2$ Hz), 8,91 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 9,12 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 39

{1-[(5-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

5 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 52 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5(286 mg) y una solución de cloruro de 5-cloropiridino-3-sulfonilo (318 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 391 mg, 78 %).

10 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,33 (1H, ddd, $J=7,3, 5,2, 1,5$ Hz), 7,61 (1H, t, $J=2, 1$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J=9,2, 7,5, 1,9$ Hz), 8,26-8,38 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,76 (1H, d, $J=2,3$ Hz).

Ejemplo 1 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

15 A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (107 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 → 1:2) para proporcionar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 45 mg, 54%). Se añadió gota a gota una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 ml) a una solución de ácido fumárico (14 mg) en etanol (2 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 51 mg, 88%).

25 $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,73 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,32-7,39 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J=7,8, 4,4$ Hz), 7,74-7,83 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 3H no detectado.

Ejemplo 2

Hidrocloruro de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

35 A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (333 mg) en acetato de etilo (2 ml) y propanol (1 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un blanco (rendimiento 191 mg, 66%).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,37 (3H, s), 2,56 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,45 (1H, ddd, $J=7,3, 5,0, 1,7$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,59-7,66 (1H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 8,33-8,40 (1H, m), 8,55 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 9,11 (2H, s ancho).

Ejemplo 3 (comparativo)

Hidrocloruro de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

45 A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (69 mg) en acetato de etilo (1,5 ml) y 2-propanol (1ml) se añadieron 4 mol/l solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 31 mg, 51%).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,58 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,41-7,49 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,82-7,91 (2H, m), 8,05 (1H, dt, $J=8,6, 2,8$ Hz), 8,36 (1H, ddd, $J=4,9, 1,9, 0,9$ Hz), 8,78 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 8,97 (2H, s ancho).

Ejemplo 4

50 Hidrocloruro de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato

de terc-butilo (94 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 65 mg, 79%).

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,57 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,06 (2H, s), 7,17 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J=5,7, 2,7 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=6,9, 5,2, 1,5 Hz), 7,80 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,89 (1H, ddd, J=9,3, 7,6, 1,7 Hz), 8,30-8,39 (1H, m), 8,51 (1H, d, J=5,7 Hz), 9,01 (2H, s ancho).

Ejemplo 5 (comparativo)

Hidrocloreto de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 10 A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (224 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1ml) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 127 mg, 65%).

- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,58 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,46-7,55 (1H, m), 7,87-7,97 (2H, m), 8,03 (1H, dt, J=7,6, 2,3 Hz), 8,42 (1H, d, J=4,2 Hz), 8,49 (1H, s), 9,04 (1H, d, J=2,3 Hz), 9,09 (2H, s ancho).

Ejemplo 6 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 20 A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (127 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (0,5ml) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 97 mg, 97%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido fumárico (30 mg) en etanol (2 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 103 mg, 81%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,76 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, J=7,3, 5,1, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=5, 1 Hz), 7,72 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,85 (1H, ddd, J=9,5, 7,4, 1,9 Hz), 8,14 (1H, s), 8,32 (1H, ddd, J=4,9, 1,9, 0,9 Hz), 8,70 (1H, d, J=5, 1 Hz), 3H no detectado.

Ejemplo 7 (comparativo)

- 35 Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 40 A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (370 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1ml) se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 256 mg, 88%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido fumárico (78 mg) en etanol (2 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 288 mg, 87%).

- 50 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,70 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,50 (1H, ddd, J=7,3, 5,1, 1,9 Hz), 7,63-7,71 (2H, m), 7,90 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 8,36-8,41 (1H, m), 8,42 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,76 (1H, d, J=1.3 Hz), 3H no detectado.

Ejemplo 8 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina 0,5

- 5 A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (123 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía de columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo= 1:1) para proporcionar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite incoloro (rendimiento 88 mg, 91%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido fumárico (27 mg) en etanol (2 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 78 mg, 77%).
- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,30 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,61 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,45-7,53 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J=8,3, 2,3 Hz), 7,91 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 1,9 Hz), 8,35-8,40 (1H, m), 8,48 (1H, d, J=2,3 Hz), 2H no detectado.

Ejemplo 9 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 20 A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (288 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las
- 25 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite incoloro (rendimiento 220 mg, 97%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido fumárico (67 mg) en etanol (3 ml) y se concentró bajo
- 30 presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 253 mg, 88%).
- ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,41 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J=8,1, 4,7 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=7,2, 5,1, 1,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,71 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,84 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 1,9 Hz), 8,28-8,34 (1H, m), 8,73 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz), 3H no detectado.

Ejemplo 10 (comparativo)

Hidrocloreto de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- A una solución de (4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (1,38 g) en acetato de etilo (6 ml) y 2-propanol (3 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción
- 40 se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1,06 g, 88)
- ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,54 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,38-7,46 (1H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,75-7,87 (2H, m), 8,33 (1H, dt, J=4,7, 0,8 Hz), 8,36 (1H, d, J=3,0 Hz), 9,20 (2H, s ancho).

Ejemplo 11 (comparativo)

- 45 Hidrocloreto de 1-{1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- A una solución de (1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (391 mg) en acetato de etilo (2 ml) y 2-propanol (1 ml) se añadieron 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción
- 50 se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 298 mg, 95%).
- ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,57 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,52 (1H, ddd, J=7,3, 5,1, 1,9 Hz), 7,93 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,11 (1H, t, J=2,2 Hz), 8,43 (1H, ddd, J=4,9, 1,8, 0,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=2, 1 Hz), 9,05 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,33 (2H, s ancho).

Ejemplo 12 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 usando 6-bromo-3-fluoro-metilpiridina.

5 Ejemplo 13 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 usando 2-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina.

Ejemplo 14 (comparativo)

10 1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El grupo terc-butilo se retira de 4-terc-butoxi-2,5-trifluoropiridina y el compuesto resultante es metilado para proporcionar 2,5-difluoro-4-metoxipiridina, que es seguidamente sometida a síntesis de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3.

Ejemplo 15 (comparativo)

15 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 20, ejemplo de referencia 21, ejemplo de referencia 22 y ejemplo 5 usando 3-bromo-5-metoxipiridina.

Ejemplo 16 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

20 El compuesto se sintetiza 5-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina mediante reacción de acoplamiento de ácido borónico y el compuesto resultante se somete a síntesis de la misma manera que en el ejemplo de referencia 20, ejemplo de referencia 21, ejemplo de referencia 22 y ejemplo 5.

Ejemplo 17 (comparativo)

1-{1-[(4,6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

25 El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 usando 2-bromo-4,6-dimetilpiridina.

Ejemplo 18 (comparativo)

1-{1-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

30 El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 usando cloruro de 5-cloropiridino-2-sulfonilo.

Ejemplo 19 (comparativo)

1-{1-[(5, 6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 usando 6-bromo-2,3-dimetilpiridina.

35 Ejemplo 20 (comparativo)

1-{1-[(4, 5-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

El compuesto se sintetiza de la misma manera que en el ejemplo de referencia 15, ejemplo de referencia 16, ejemplo de referencia 17 y ejemplo 3 y usando 2-bromo-4,5-dimetilpiridina.

Ejemplo 21

40 1-{4 -Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se disolvió hidrocloruro de 1-1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (751 mg) en hidrógeno-carbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 647 mg, 95%).

5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,38 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 7,23-7,30 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,36 (1H, s), 7,88 (1H, ddd, J=9,3, 7,4, 1,9 Hz), 8,22-8,29 (1H, m), 8,45 (1H, d, J=4,5 Hz), 1H no detectado.

Ejemplo 22 (comparativo)

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

10 Se disolvió hidrócloruro de 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (780 mg) en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo 0 3:1 \rightarrow 3:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 619 mg, 87%).

15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,41 (1H, dt, J=7,3,2,2 Hz), 7,80 (1H, ddd, J=9,2, 7,4, 2,0 Hz), 8,28-8,39 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=2,6 Hz), 1H no detectado.

Ejemplo 23

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

20 A una solución de ácido fumárico (58 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) en acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 224 mg, 91%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,35-2,40 (6H, m), 3,73 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, J=7,3, 5,1, 1,8 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,86 (1H, ddd, J=9,5, 7,4, 1,9 Hz), 8,27-8,39 (1H, m), 8,54 (1H, d, J=4,9 Hz), 3H no detectado.

25 Ejemplo 24

Succinato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

30 A una solución de ácido succínico (59 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) en acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 232 mg, 93%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,34 (3H, s), 2,36 (4H, s), 2,37 (3H, s), 3,66 (2H, s), 7,39-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,55-7,63 (1H, m), 7,86 (1H, ddd, J=9,5, 7,4, 1,9 Hz), 8,34 (1H, ddd, J=4,9, 1,9, 0,9 Hz), 8,54 (1H, d, J=4,9 Hz), 3H no detectado.

Ejemplo 25 (comparativo)

35 Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina 0.5

A una solución de ácido fumárico (26 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (120 mg) en acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 113 mg, 82%).

40 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 2,32 (3H, s), 3,63 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,50 (1H, ddd, J=7,3, 5,1, 1,9 Hz), 7,67 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,94 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 7,98-8,05 (1H, m), 8,31-8,42 (1H, m), 8,48 (1H, s), 9,00 (1H, d, J=2,8 Hz), 2H no detectado.

Ejemplo 26 (comparativo)

Succinato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

45 A una solución de ácido succínico (46 mg) en etanol (4 ml) se añadió a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 167 mg, 85%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,38 (4H, s), 3,64 (2H, s), 7,50 (1H, ddd, J=7,2, 5,0, 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,94 (1H, ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 7,98-8,03 (1H, m), 8,34-8,42 (1H, m), 8,44-8,53 (1H, m), 9,01 (4H, d), 3H no detectado.

Ejemplo 27 (comparativo)

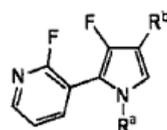
5 L-tartrato de 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Una solución de ácido L-tartárico (59 mg) en etanol (4 ml) se añadió a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 184 mg, 88%).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 2,44 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,00 (2H, s), 7,51 (1H, ddd, J=7,3, 5,2, 1,9 Hz), 7,75 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,93 (1H, ddd, J=9,5, 7,4, 1,9 Hz), 8,00 (1H, dt, J=7,8, 2,3 Hz), 8,38-8,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 9,02 (1H, d, J=2,6 Hz), 5H no detectado.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos de referencia se muestran en las tablas 1-2

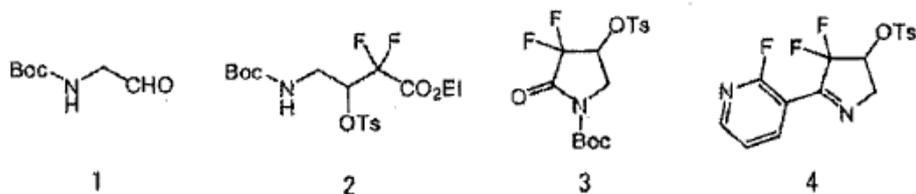
Tabla 1



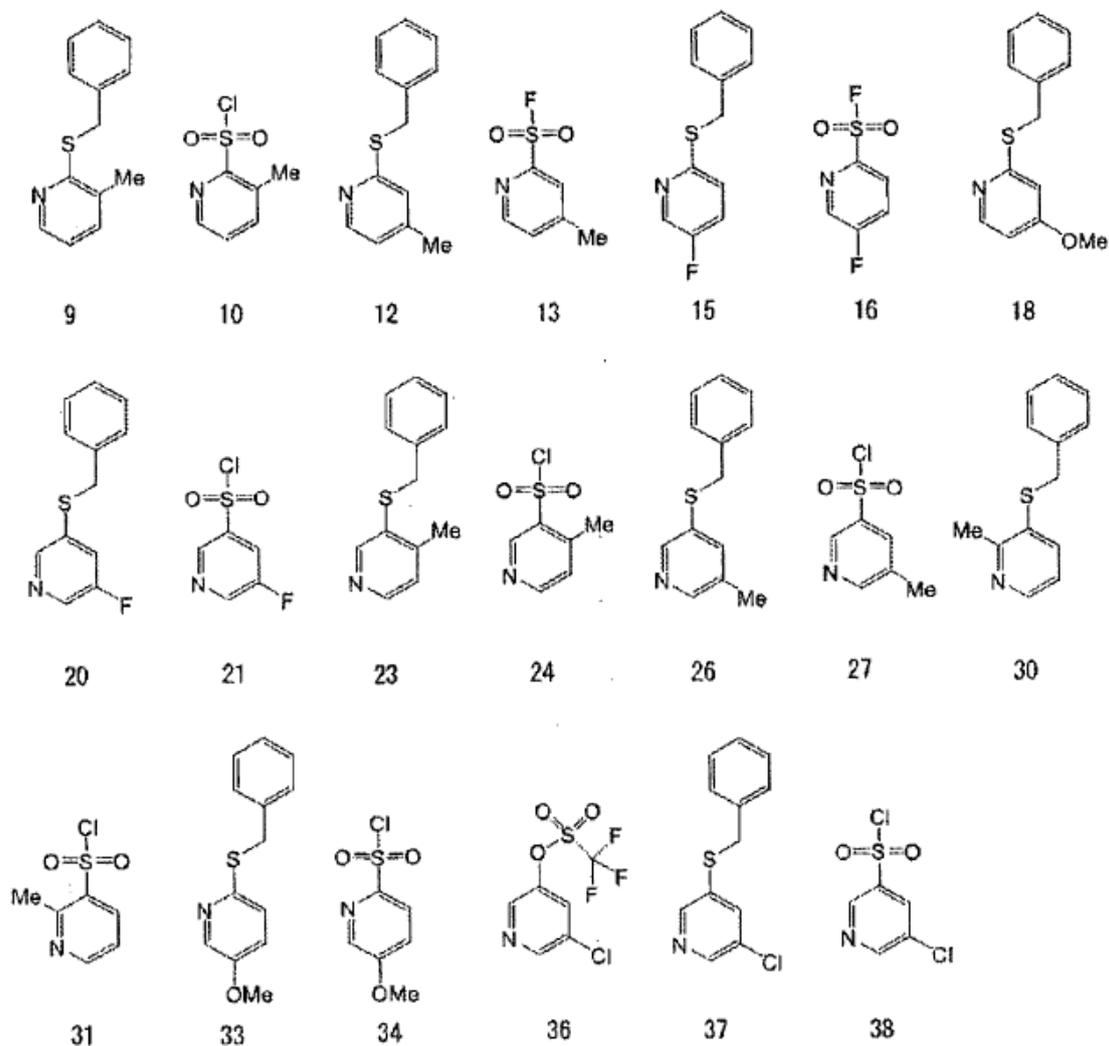
Ej. Ref. n°	R ^a	R ^b	Ej. Ref. n°	R ^a	R ^b
5	H	H	28		
6		H	29		
7	H	CHO	32		
8	H		35		
11			39		
14					
17					
19					
22					
25					

Tabla 2

Fórmulas estructurales de Ejemplos de referencia 1-4

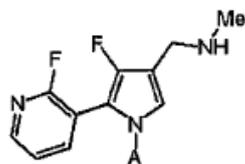


Otras fórmulas estructurales de Ejemplos de referencia 9-39



Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se muestran en la Tabla 3. Los ejemplos 1, 3, 5-11, 22 y 25-27 son comparativos.

Tabla 3



Ej. nº	A	sal por adición	Ej. nº	A	sal por adición
1			11		HCl
2		HCl	21		
3		HCl	22		
4		HCl	23		
5		HCl	24		
6			25		
7			26		
8			27		
9					
10		HCl			

Ejemplo experimental 1

Ensayo de actividad inhibidora de potasio protónico - trifosfato de adenosina (H^+ , K^+ -ATPasa)

- 5 Según el método [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] de Wallmark et al., se preparó una fracción microsomal de membrana mucosa gástrica a partir del estómago de un cerdo. En primer lugar, el estómago fue extirpado, lavado con agua corriente, sumergido en 3 mol/l de salmuera y la superficie de la membrana de mucosa fue limpiada con una toalla de papel. La membrana de mucosa gástrica fue desprendida, troceada y homogeneizada en una solución

de 0,25 mol/l de sacarosa (pH 6,8) que contenía 1 mmol/l de EDTA y 10 mmol/l de tris-ácido clorhídrico usando politrón xxx. El homogenato obtenido se centrifugó a 20.000 x g durante 30 minutos y la materia sobrenadante se centrifugó a 100.000 x g durante 90 minutos. El precipitado se usó en suspensión en 0,25 mol/l de solución de sacarosa, sobrepuesta a una solución de 0,25 mol/l de sacarosa que contenía 7,5% de Ficoll y se centrifugó a 100.000 x g durante 5 h. La fracción que contenía la superficie interfacial entre las dos capas se recuperó y se lavó mediante centrifugación con 0,25 mol/l de solución de sacarosa. La fracción microsomal obtenida se usó como un producto patrón de de potasio protónico-trifosfato de adenosina.

A 40 µl de un tampón de 50 mmol/l de HEPES-tris (5 mmol/l de cloruro de magnesio, 10 mmol/l de cloruro de potasio y 10 mmol/l de valinomicina, pH = 6,5) que contenía 2,5 µg/ml (basado en la concentración de proteínas de producto estándar enzimático se añadió un compuesto de ensayo (5 µl disuelto en una solución acuosa al 10% de dimetil-sulfóxido y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 minutos. La reacción enzimática se comenzó añadiendo 5 µl de una solución de 2 mmol/l de sal de trifosfato de adenosina-tris (50 mmol/l de tampón HEPES-tris (5 mmol/l de cloruro de magnesio, pH 6,5)). La reacción enzimática se llevó a cabo a 37°C durante 20 minutos y se añadieron 15 µl de una solución de verde de malaquita (0,12% de solución de verde de malaquita al en ácido sulfúrico (2,5 mol/l), 7,5 % de molibdato de amonio y 11% de Tween 20 se mezclaron a una relación de 100:25:2) fue añadida para inactivar la reacción. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos, el producto de reacción resultante de fósforo inorgánico con verde de malaquita se determinó colorimétricamente a una longitud de onda de 620 nm. Además, la cantidad del ácido fosfórico inorgánico en la solución de la reacción exenta de cloruro de potasio se midió de la misma manera, que se sustrajo de la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en presencia de cloruro de potasio para determinar la actividad de potasio-adenosina trifosfatasa protónico. La capacidad inhibidora (%) se determinó a partir del valor de la actividad del testigo y los valores de actividad de diversas concentraciones del compuesto del ensayo y se determinó la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) del potasio-adenosina trifosfatasa protónico. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo experimental 2

Los valores del pKa se calcularon usando xxx. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo experimental 3

Ensayo de contenido de ATP

Se hizo pasar la línea celular derivada de cáncer de hígado humano HepG2 xxx usando medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contenía 10% de suero bovino fetal (FBS; xxx), 1 mol/l de piruvato de sodio (Invitrogen), 2 mmol/l de L-glutamina (Invitrogen) 50 IU/ml de penicilina (Invitrogen) y 50 µg/ml de estreptomina (Invitrogen a 5% de CO₂, 37°C. El reactivo del ensayo se preparó con DMSO a 10 ml y se diluyó adicionalmente con medio DMEM que contenía 0,5% de FBS, 1 mmol/l de piruvato de sodio, 2 mmol/l de L-glutamina, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomina hasta una concentración final de DMSO de 0,1%. Se cultivó HepG2 (2x10⁴ células/pocillo) en una placa blanca de 96 pocillos Costar) con el reactivo del ensayo a 5% de CO₂, 37%. Después de cultivar durante un día, se midió el contenido de ATP intracelular usando xxx. Los resultados se muestran en la Tabla 4 (n ≥ 3, valor medio ± FD) como un valor relativo (%) respecto al testigo (sin adición de fármaco).

Ejemplo experimental 4

Ensayo de actividad de caspasa-3/7

La actividad de caspasa-3/7 en las células cultivadas durante un día mediante un método similar al del ejemplo experimental 3 se midió usando ensayo de caspasa-Glo 3/7 (Promega). Los resultados se muestran en la Tabla 4 (n = 3, valor medio ± SD) como actividad relativa (%) de cada reactivo basada en el valor máximo de la actividad de caspasa -3/7 cuando es expuesta a Estaurosporina (100%) y la actividad sin adición de un compuesto del ensayo (0%).

Ejemplo experimental 5

Medición de pH de perfusato en modelo de reperfusión de estómago de rata anestesiada

Ratas machos Jcl:SD (8 semanas de edad) se mantuvieron en ayunas durante aproximadamente 24 h y se usaron para el experimento. Los compuestos del ensayo se disolvieron en una solución de DMAA:PEG400 = 1:1 a la dosis de 1 ml/kg. Bajo anestesia con nuretano (1,2 g/kg, i.p.) se insertaron cánulas desde el duodeno y la panza en el estómago, el esófago fue ligado y el estómago se sometió a reperfusión con solución salina fisiológica (0,5 ml/min). El perfusato fue sometido a una medición continua del pH usando electrodos de vidrio de tipo de flujo residual (6961-15C y 2461A-15T, HORIBA). Se administró continuamente dihidrocloruro de histamina (8 mg/kg/h) durante 1 h o más mediante infusión intravenosa. Después de que se estabilizó el pH, se administró el compuesto del ensayo por vía intravenosa. El pH del perfusato fue medido hasta 5 horas después de la administración del compuesto del ensayo. Los resultados se muestran en las Fig. 1, 2 y 3.

Tabla 4

Ejemplo nº	Actividad inhibidora de H ⁺ /K ⁺ -ATPasa (IC ₅₀ , nM)	Valor del pKa (calculado)	Contenido de ATP (% , 100µM)	Actividad de caspasa-3/7 (% , 100µM)
2	100	7,84	85,5	-1,1
4	140	7,79	84,5	-0,6
23	83	7,84	-	-
24	140	7,84	-	-

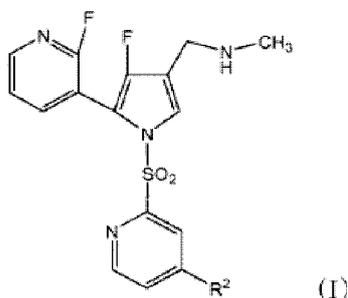
A partir de los resultados de la Tabla 4, está claro que el compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad inhibidora de H⁺/K⁺-ATPasa superior y un valor del pKa bajo así como una citotoxicidad extremadamente baja cuando es usada a una concentración elevada. Además, a partir de los resultados de las Fig. 1, 2 y 3, está claro que el compuesto (I) tiene una duración moderada de acción.

Aplicación industrial

El compuesto (I) de la presente invención muestra un efecto inhibitor de bomba de protones superior. Los inhibidores de bomba de protones convencionales como omeprazol, lansoprazol son convertidos en formas activas en un entorno ácido de las células parietales gástricas y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de H⁺/K⁺-ATPasa e inhiben irreversiblemente la actividad enzimática. Por el contrario, el compuesto (I) inhibe la actividad de bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) de una manera reversible y competitiva de H⁺ y, consecuentemente, suprime la secreción de ácidos. Por lo tanto, se denomina a veces bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CAB) o antagonista de bomba ácido (APA). El compuesto (I) exhibe rápidamente la acción y muestra la eficacia máxima desde la administración inicial. Además de ello, su metabolismo está menos influenciado por el polimorfismo metabólico y la variación de la eficacia entre pacientes es pequeña. Además, se ha encontrado que el compuesto (I) está diseñado para tener una estructura química característica en la que (i) el sustituyente en la posición 5 del anillo de pirrol es un grupo 2-F-3-piridilo (ii) el sustituyente en la posición 4 del anillo de pirrol es un átomo de flúor y (iii) la posición 1 del anillo de pirrol es un grupo 2-pirridilsulfonilo que tiene al menos un sustituyente como se define en la reivindicación 1 y esta estructura química conduce a una actividad inhibidora de bomba de protones fuerte y disminuye significativamente la citotoxicidad. Además, se caracteriza porque la sustitución de la posición 4 del anillo de pirrol con un átomo de flúor en el compuesto (I) rebaja la basicidad (valor del pKa) del resto metilaminometilo debido a un efecto de retirada de electrones del átomo de flúor y disminuye el riesgo de expresión de toxicidad derivada de la fuerte basicidad y porque la introducción de al menos un sustituyente en A de compuesto (I) como se define en la reivindicación 1 controla la duración de la acción de forma óptima. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, úlcera debida a estrés post-operatorio, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o hiperacidez de estómago; o un supresor de hemorrágica gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo. Como el compuesto (I) exhibe una baja toxicidad y es superior en solubilidad en agua, características cinéticas in vivo y exhibición de eficacia es útil como una composición farmacéutica. Como el compuesto (I) es estable incluso bajo condiciones ácidas, puede ser administrado por vía oral como un comprimido convencional sin formularlo como una preparación con revestimiento entérico. Esto tiene una consecuencia ventajosa en cuanto a la preparación (comprimido) puede ser más pequeña y puede ser fácilmente tragada por pacientes que tengan dificultad para tragar, particularmente las personas mayores y niños. Además, como está exento de un efecto de liberación sostenida proporcionado por las preparaciones con revestimiento entérico, la aparición de la supresión de la secreción de ácidos gástricos es rápida y los síntomas como el dolor pueden ser rápidamente alineados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



- 5 en la que R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ o una sal del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal del mismo.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo.
5. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, para ser usada en la supresión de la secreción de ácidos.
- 15 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, para ser usada en la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperacidez gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para ser usada en la inhibición de una hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 20 8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperacidez gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para ser usado en la inhibición de una hemorragia gastrointestinal superior debida a una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 25 9. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofagal sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago o úlcera provocada por fármaco antiinflamatorio no esterooidal, hiperacidez gástrica o úlcera debida a estrés post-operatorio; o para ser usado en la inhibición de una hemorragia gastrointestinal superior debida a una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

35

FIG. 1

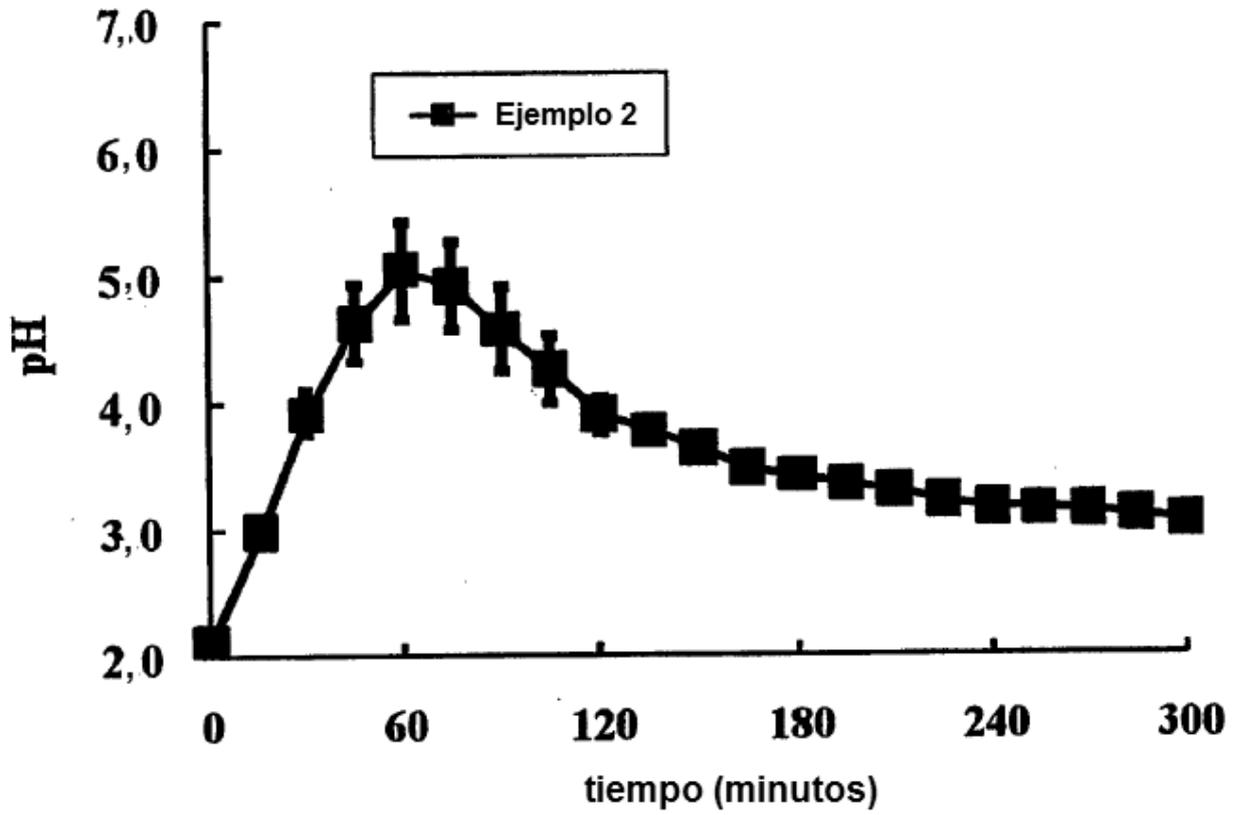


FIG. 2

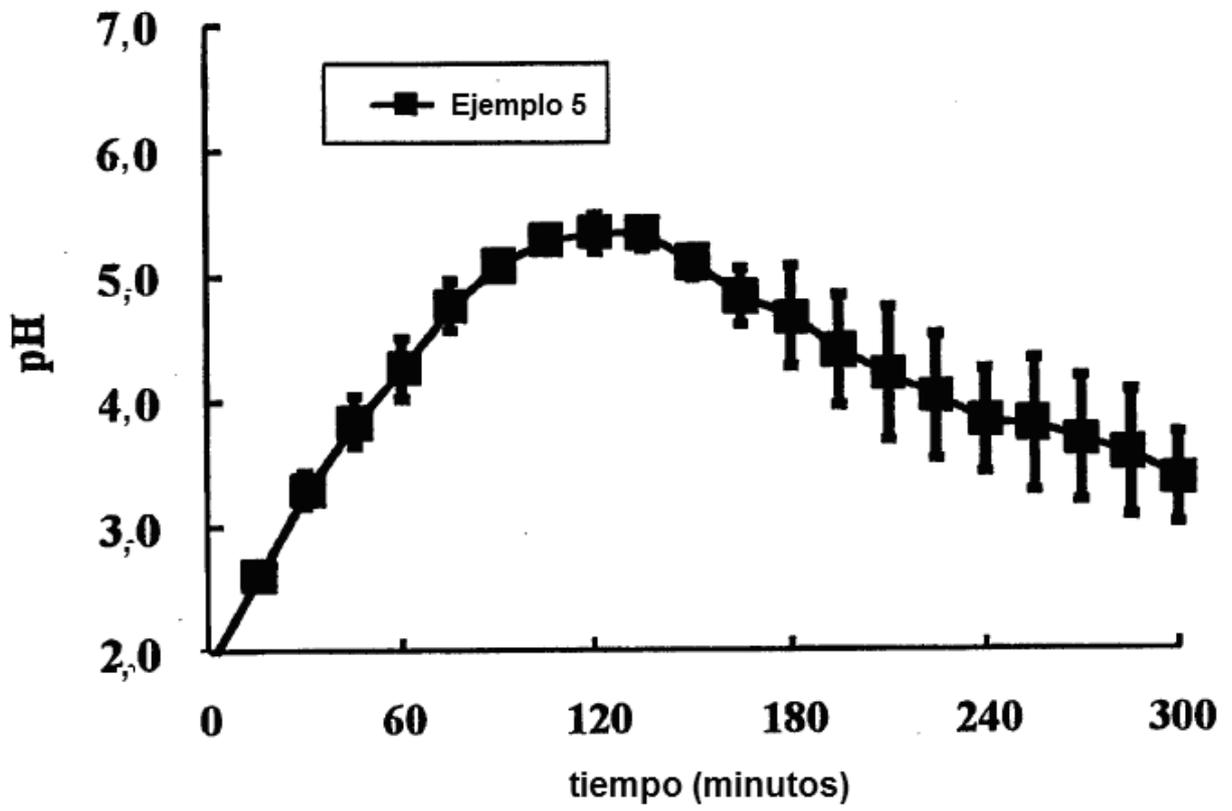


FIG. 3

