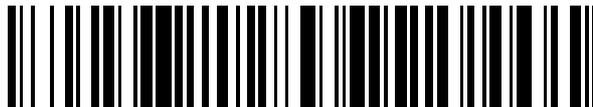


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 980**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 207/333 (2006.01)

C07D 207/36 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2010 PCT/JP2010/052874**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10098351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010 E 10746231 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2402313**

54 Título: **Procedimiento para producir compuesto de pirrol**

30 Prioridad:

25.02.2009 JP 2009042975

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

25.04.2017

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:

**IKEMOTO, TOMOMI;
MIZUFUNE, HIDEYA;
NAGATA, TOSHIAKI;
SERA, MISAYO;
FUKUDA, NAOHIRO y
YAMASAKI, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 609 980 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

Procedimiento para producir compuesto de pirrol

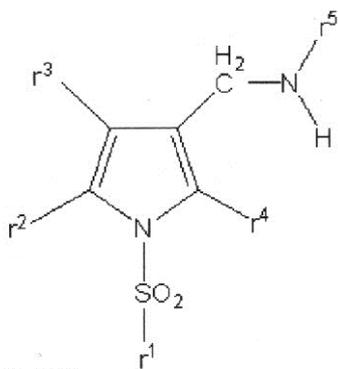
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de pirrol útil como producto farmacéutico, en particular un inhibidor de secreción de ácido, y a un método de producción de un producto intermedio usado para el presente método.

Antecedentes de la invención

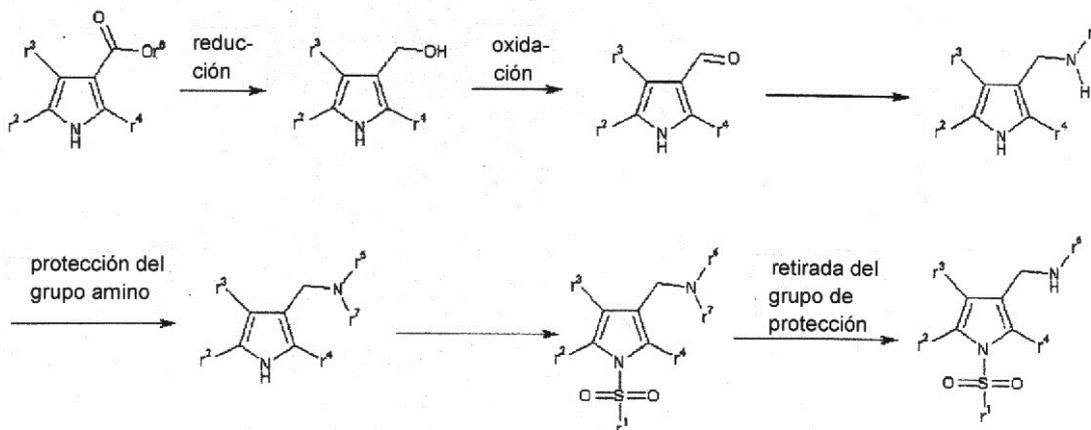
10 Un compuesto de pirrol que tiene un grupo sulfonilo sustituido en la posición 1 (mencionado en lo que sigue como compuesto de sulfonilpirrol), es útil como inhibidor de secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones), un medicamento terapéutico para una enfermedad neoplásica o una enfermedad autoinmune (documentos de patente 1 – 3).

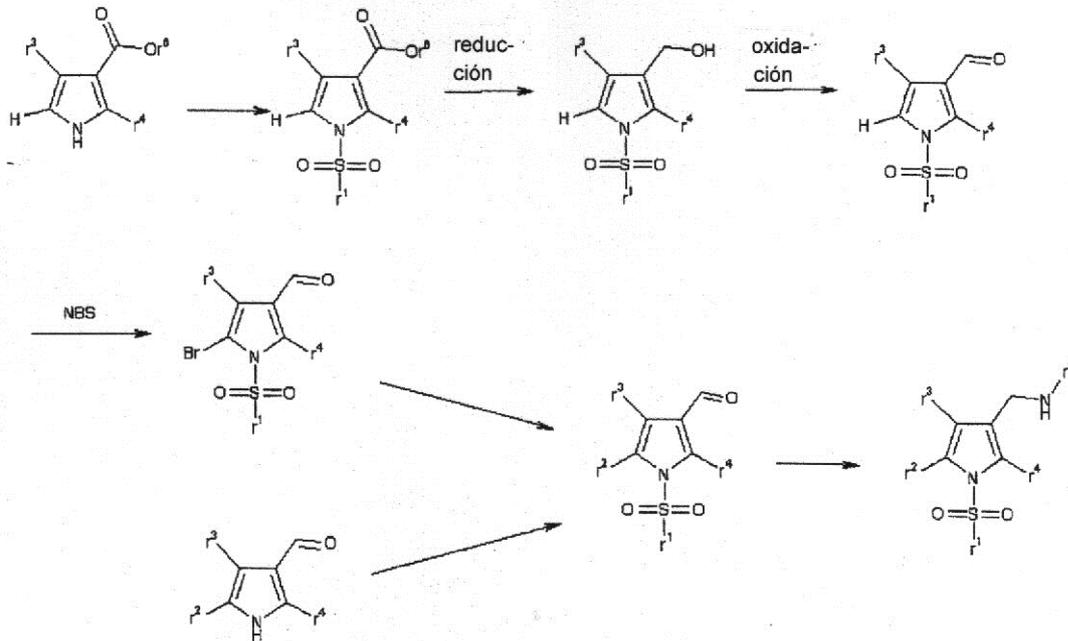
Por ejemplo, el documento de patente 2 describe, como compuesto que tiene actividad supresora de secreción de ácido, un compuesto representado por la fórmula:



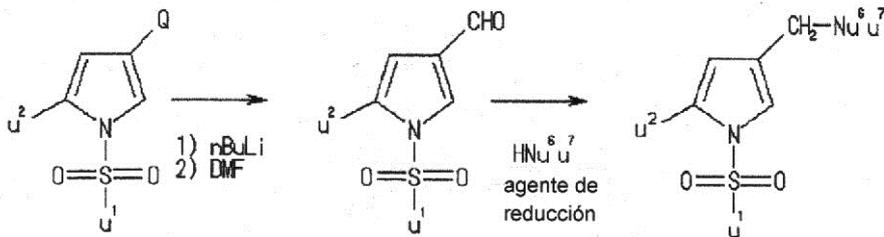
15 en donde r¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, en donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo posee opcionalmente sustituyente(s), r² es un grupo arilo C₆-₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, r³ y r⁴ son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, o uno de r³ y r⁴ 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 r⁵ es un grupo alquilo, o una sal del mismo.

El documento de patente 2 describe, como método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol, el método siguiente que usa un pirrol-3-carboxilato:





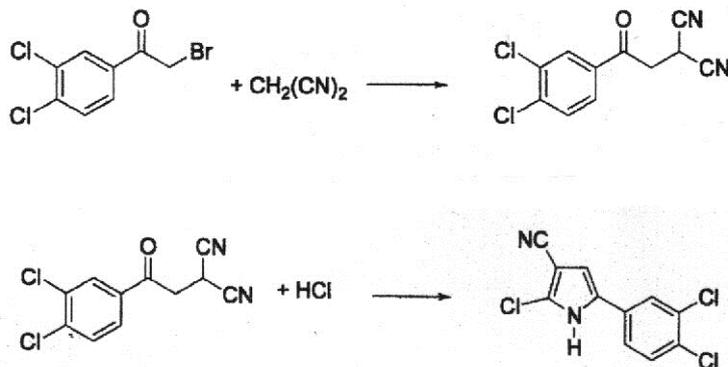
El documento de patente 3 describe el método de producción que sigue de un compuesto de sulfonilpirrol:



en donde Q es cloro, bromo o yodo.

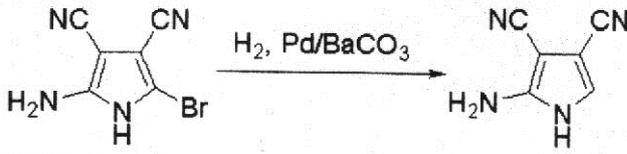
- 5 Por otra parte, se conoce el método que sigue como método de producción de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol.

Documento de patente 4

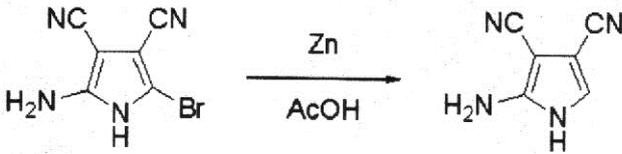


- 10 Como método para la producción de un compuesto de 3-cianopirrol a partir de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

Documento no de patente 1, documento no de patente 2:

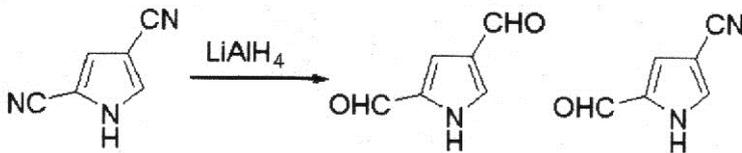
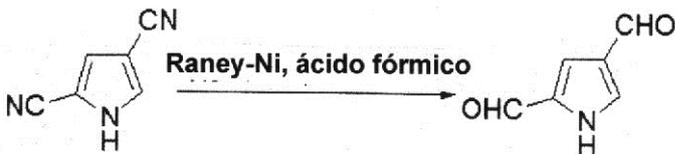


Documento no de patente 3

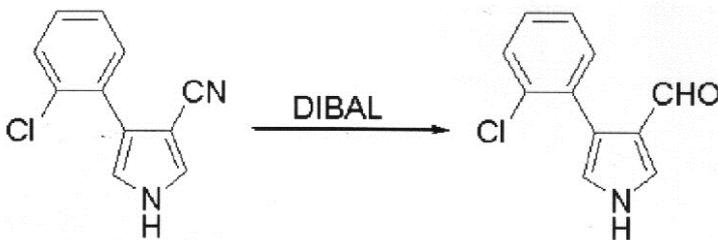


- 5 Como método para la producción de un compuesto de 3-formilpirrol a partir de un compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

Documento no de patente 4



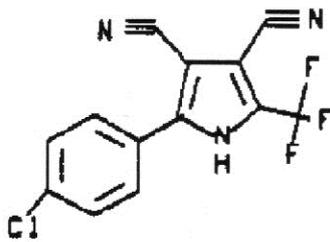
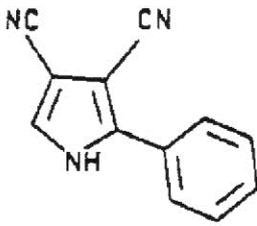
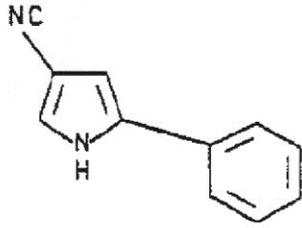
Documento de patente 5



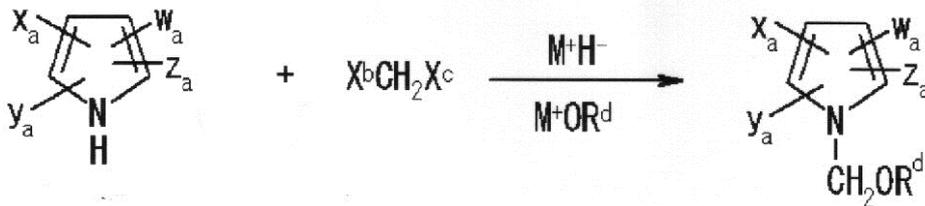
10

Además, como compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los siguientes compuestos.

Documento de patente 6



Documento de patente 7

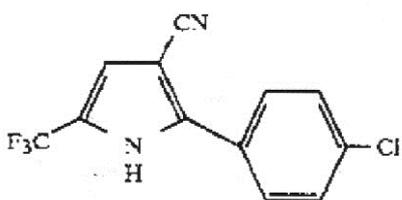
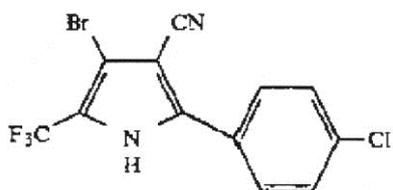


5 Tabla 1

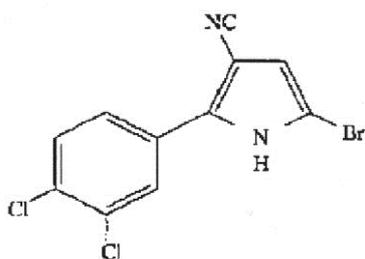
W _a	X _a	Y _a	Z _a	R ^d
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-(CF ₃ O)-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Br	3-Br	5-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(p-Br-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
e-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-CF ₃ -C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅

3-CN	4-Br	5-Br	2-Br	C ₂ H ₅
3-CN	4-Br	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	3-(p-Cl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	4-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	5-CF ₃	2-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	3-(m-CN-C ₆ H ₅)	2-CF ₃	5-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Br	5-Br	2-(p-CF ₃ -C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	2-Cl	4-Cl	5-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	2-Cl	4-Br	5-(p-Br-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅

Documento de patente 8



5 Documento de patente 9



Documento de patente 10

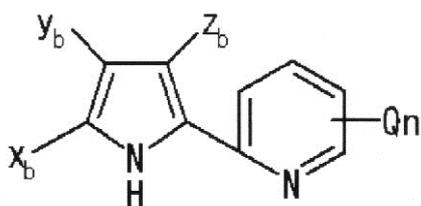


Tabla 2

Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-5	3-Cl	H	CN	H
2-6	3-Cl	CH ₃	CN	H
2-7	3-Cl	Cl	CN	H
2-8	3-Cl	Br	CN	H
2-31	3-Cl	H	CN	CH ₃
2-32	3-Cl	H	CN	CHO
2-57	3-Me	H	CN	H
2-58	3-Me	CH ₃	CN	H
2-59	3-Me	Cl	CN	H
2-60	3-Me	Br	CN	H
2-72	3-Me	H	CN	CH ₃
2-73	3-Me	H	CN	CHO
2-92	3-ciclopropilo	H	CN	H
2-93	3-ciclopropilo	CH ₃	CN	H
2-94	3-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-95	3-ciclopropilo	Br	CN	H
2-108	3-ciclopropilo	H	CN	CH ₃
2-109	3-ciclopropilo	H	CN	CHO

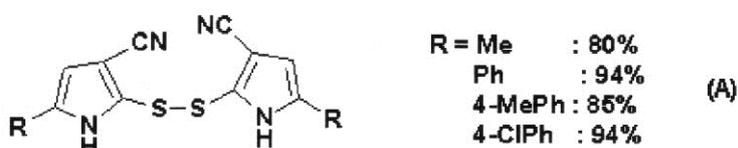
Tabla 3

Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-128	5-ciclopropilo	H	CN	H
2-129	5-ciclopropilo	CH ₃	CN	H
2-130	5-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-131	5-ciclopropilo	Br	CN	H
2-145	5-ciclopropilo	H	CN	CH ₃
2-146	5-ciclopropilo	H	CN	CHO
2-157	5-Et	H	CN	H
2-158	5-Et	CH ₃	CN	H
2-159	5-Et	Cl	CN	H
2-160	5-Et	Br	CN	H
2-175	5-Et	H	CN	CH ₃
2-176	5-Et	H	CN	CHO

2-195	3-C≡CH	H	CN	H
2-196	3-C≡CH	CH ₃	CN	H
2-197	3-C≡CH	Cl	CN	H
2-198	3-C≡CH	Br	CN	H
2-212	3-C≡CH	H	CN	CH ₃
2-213	3-C≡CH	H	CN	CHO

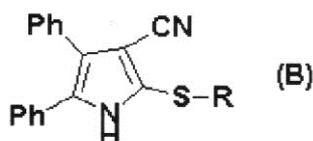
Adicionalmente, como derivado de 2-mercaptopirrol, se conocen los compuestos siguientes.

Por ejemplo, el documento no de patente 5 describe el derivado (A) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



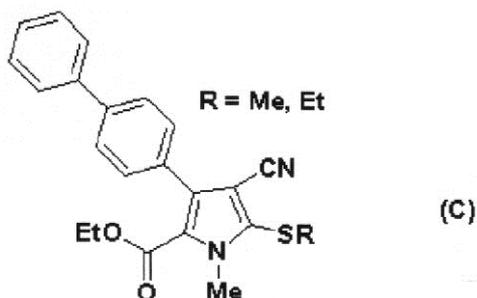
5

el documento no de patente 6 describe el derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:

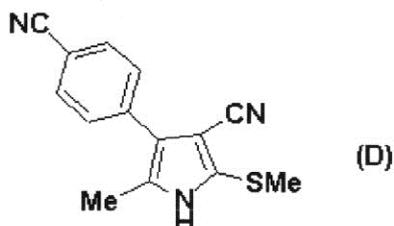


R = Me, CH₂COOEt

el documento de patente 11 describe el derivado (C) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:

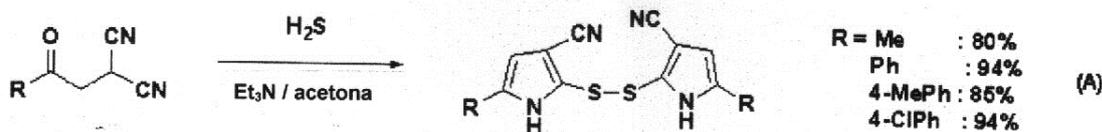


10 y el documento de patente 12 describe el derivado (D) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:

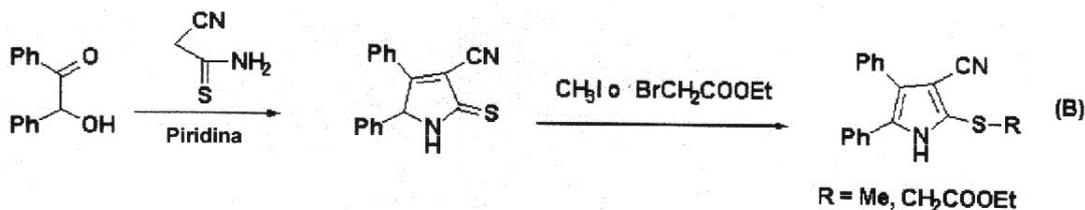


Como método de síntesis de estos derivados de 2-mercaptopirrol que tienen un grupo ciano en la posición 3, el documento no de patente 5 describe, como se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (A) de mercaptopirrol mediante una reacción de un derivado de (2-oxoetil) malononitrilo con sulfuro de hidrógeno; sin embargo, no se describe ninguna reacción de desulfuración.

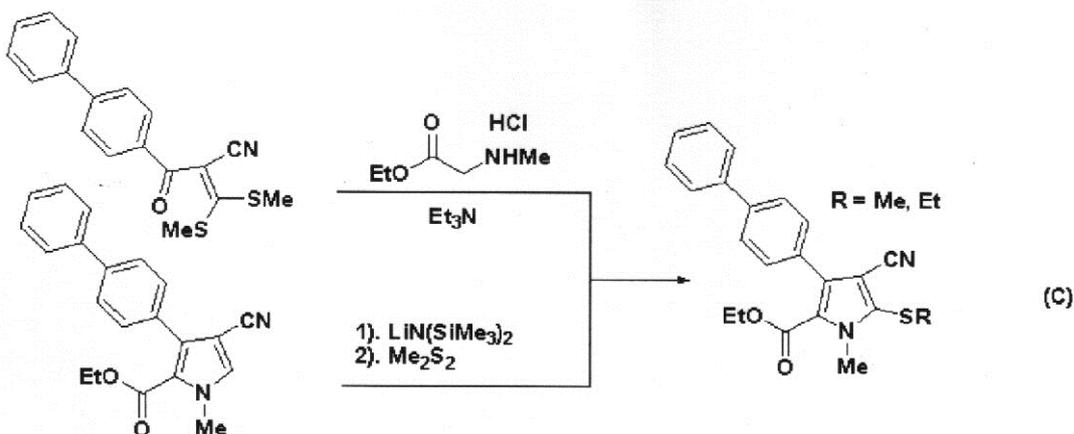
15



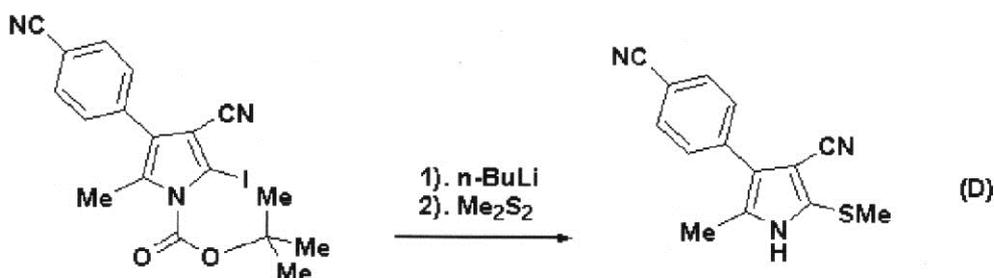
Adicionalmente, el documento no de patente 6 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil) malononitrilo y un compuesto de azufre. Además, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



Además, el documento de patente 11 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis de derivado (c) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil) malononitrilo y un compuesto de azufre. Además, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



Además, el documento de patente 12 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (D) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil) malononitrilo y un compuesto de azufre. Además, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2006/036024

Documento de patente 2: WO2007/026916

Documento de patente 3: WO2004/103968

Documento de patente 4: JP-A-6-9554

Documento de patente 5: Patente US núm. 4.904.687

Documento de patente 6: EP-A-358047

5 Documento de patente 7: EP-A-491136

Documento de patente 8: Patente US núm. 5.359.090

Documento de patente 9: Patente US núm. 5.563.279

Documento de patente 10: JP-A-10-324687

Documento de patente 11: WO 2005/040110

10 Documento de patente 12: WO2006/064944

Documentos no de patentes

Documento no de patente 1: J. Med. Chem., 1995, 38 (12), 2158-2165

Documento no de patente 2: Nucleosides Nucleotides, 1997, 16 (7-9), 941-944

Documento no de patente 3: J. Med. Chem., 1995, 38 (20), 4106-4144

15 Documento no de patente 4: Can. J. Chem., 1980, 58, 409-411

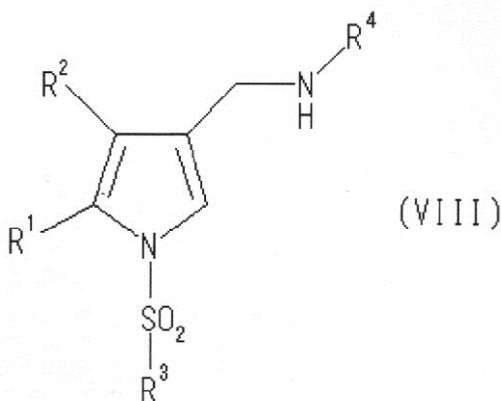
Documento no de patente 5: Chemistry Heterocyclic Compound, 1992, vol. 2, página 277

Documento no de patente 6: Tetrahedron, 1991, vol. 47, página 8243

Sumario de la invención

20 Un método más eficiente de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como producto farmacéutico resulta deseable. Además, se desea la preparación de un producto intermedio usado para este método.

Los inventores de la presente han estudiado intensivamente un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como inhibidor de secreción de ácido, en particular un compuesto representado por la fórmula (VIII):

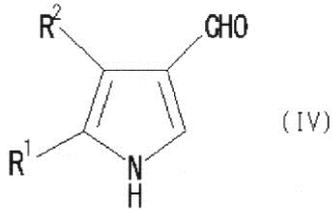


25 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R³ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo, o una sal del mismo. Como resultado, han encontrado un novedoso método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol, el cual usa un compuesto de 3-cianopirrol de fórmula (III).

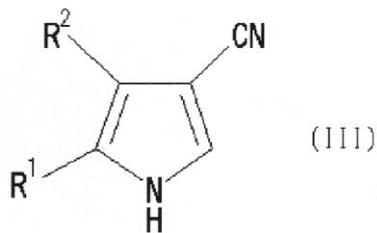
30

Por consiguiente, la presente invención se refiere a la invención siguiente:

(1) un método de producción de un compuesto representado por la fórmula

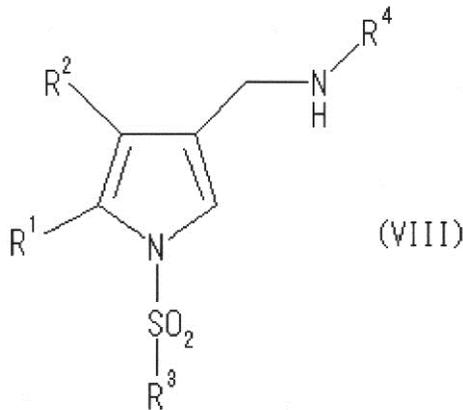


5 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende la reducción de un compuesto representado por la fórmula



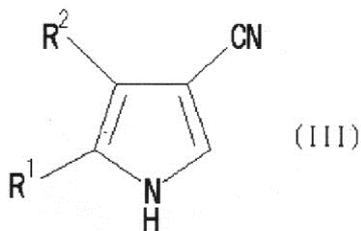
10 en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, y la hidrólisis del producto reducido, y

(2) un método de producción de un compuesto representado por la fórmula

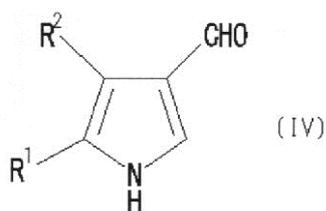


15 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R³ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo, o una sal del mismo, que comprende:

(I) reducir un compuesto representado por la fórmula

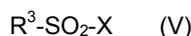


en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, e hidrolizar el producto reducido para obtener un compuesto representado por la fórmula

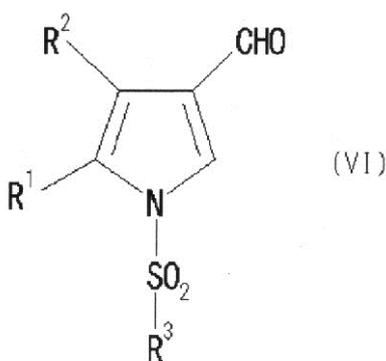


en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo,

- 5 (II) hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto representado por la fórmula:

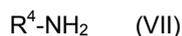


en donde R^3 es según se ha definido con anterioridad, y X es un grupo lábil, o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto representado por la fórmula



- 10 en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, y

(III) hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto representado por la fórmula:

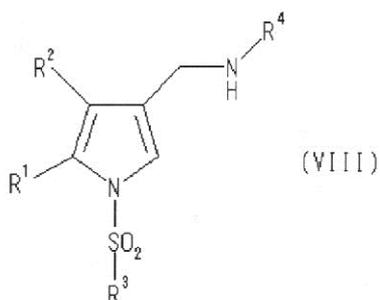


en donde R^4 es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, en presencia de un agente reductor.

Efecto de la invención

- 15 Según el método de la presente invención, dado que se obtiene un compuesto de sulfonilpirrol en una etapa corta en comparación con los métodos convencionales, el compuesto de sulfonilpirrol puede ser producido a bajo coste.

La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como inhibidor de secreción de ácido, en particular un compuesto representado por la fórmula (VIII):



- 20 en donde R^1 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R^3 es un

grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo (que en lo que sigue a veces se abrevia como compuesto (VIII)) o una sal del mismo, un método de producción de un producto intermedio para el mismo. El compuesto (VIII) o una sal del mismo, muestra un efecto inhibitorio altamente intenso de bomba de protones. Puesto que el compuesto VIII, o una sal del mismo, inhibe la actividad reversiblemente de bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) y de una manera inhibitoria antagonista de K⁺ para suprimir consiguientemente la secreción de ácido, se menciona a veces como bloqueante de ácido competitivo de potasio: P-CAB o como un antagonista de bomba de ácido (APA). El compuesto (VIII), o una sal del mismo, expresa con rapidez acción, y muestra máxima eficacia a partir de la administración inicial. Además, se caracteriza por una pequeña influencia de polimorfismos del metabolismo (dispersión entre pacientes), baja citotoxicidad, actividad inhibitoria débil de citocromo P450 (CYP) y actividad inhibitoria de hERG, y larga duración de su acción. Por lo tanto, el compuesto (VIII), o una sal del mismo, obtenido conforme al método de producción de la presente invención, es útil como agente clínicamente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroideos, úlcera debida a estrés postoperatorio); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis erosiva; enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático); esófago de Barrett, dispepsia funcional; cáncer gástrico; linfoma MALT estomacal; hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo o recurrencia de úlcera debido a agentes antiinflamatorios no esteroideos. Puesto que el compuesto (VIII), o una sal del mismo, muestra baja toxicidad y es superior en cuanto a solubilidad en agua, cinética *in vivo* y expresión de eficacia, resulta útil como composición farmacéutica. Además, puesto que el compuesto (VIII), o una sal del mismo, es estable incluso bajo condiciones acídicas, puede ser administrado oralmente a modo de tableta convencional sin ser formulado como preparación recubierta entérica. Esto tiene como consecuencia que la preparación de la tableta puede ser más pequeña, lo que resulta ventajoso debido a que puede ser tragada fácilmente por pacientes que tengan dificultad de tragar, en particular los ancianos y los niños. Adicionalmente, dado que carece del efecto de liberación sostenida proporcionado por las preparaciones recubiertas entéricas, la expresión de una acción supresora de secreción de ácido gástrico es rápida, y el alivio de síntomas tales como el dolor, es rápido.

Descripción detallada de la invención

La definición de cada símbolo en la fórmula se explica con detalle en lo que sigue.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R¹ incluyen una cadena o grupo hidrocarburo cíclico (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo). De estos, se prefiere una cadena o grupo hidrocarburo cíclico que tenga un número de carbonos de 1 a 16.

Los ejemplos de "alquilo" incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo).

Los ejemplos de "alqueno" incluyen alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo).

Los ejemplos de "alquino" incluyen alquino C₂₋₆ (por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo).

Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo).

Los ejemplos de "arilo" incluyen arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo).

Los ejemplos de "aralquilo" incluyen aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1,6} tal como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, naftil-alquilo C_{1,6}, difenil-alquilo C_{1,4}).

Cuando el grupo hidrocarburo mencionado en lo que antecede es alquilo, alqueno o alquino, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi), (7) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenilmetiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi), (8) mercapto, (9) alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), (10) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltío, feniltío, difenilmetiltío, 1-naftilmetiltío, 2-naftilmetiltío, 2,2-difenilmetiltío, 3-fenilpropiltío, 4-fenilbutiltío, 5-fenilpentiltío), (12) amino, (13) mono alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino), (14) (mono-aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino), (16) di(alquil C_{1,6})-amino (por ejemplo, dimetilamino,

dietilamino), (17) di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino), (19) formilo, (20) (alquil C_{1,6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo), (29) (aril C₆₋₁₄)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo), (32) alquil C_{1,6}-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino), (40) alquilo C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi), (44) di(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina-1-ilo, piperidino, piperazina-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepina-1-ilo) que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C_{1,3}-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi), (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo).

Adicionalmente, cuando el grupo hidrocarburo mencionado anteriormente es cicloalquilo, arilo o aralquilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi), (7) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, feniloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi), (8) mercapto, (9) alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (10) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltío, feniltío, difenilmetiltío, 1-naftilmetiltío, 2-naftilmetiltío, 2,2-difeniletiltío, 3-fenilpropiltío, 4-fenilbutiltío, 5-fenilpentiltío), (12) amino, (13) monoalquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino), (14) mono(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino), (16) di(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino), (17) di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino), (19) formilo, (20) alquil C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo), (29) (aril C₆₋₁₄)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo), (32) alquil C_{1,6}-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino), (40) alquil C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi), (44) di-alquil C_{1,6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina-1-ilo, piperidino, piperazina-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepina-1-ilo) que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de

oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi), (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo), (50) un grupo C_{1,6}-alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (51) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (52) un grupo alquínico C₂₋₆ (por ejemplo, propargilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-penteno, 3-hexeno), (53) mono-cicloalquilo (C₃₋₇)-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo), y (54) heterocíclico-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo).

Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado), o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado), con un anillo de benceno; o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado), preferiblemente un grupo formado por condensación del grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado).

Específicamente, se usan aziridinilo (por ejemplo, 1- o 2-aziridinilo), azirino (por ejemplo, 1- o 2-azirino), acetilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-acetilo), azetidino (por ejemplo, 1-, 2- o 3- azetidino), perhidroazepino (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-perhidroazepino), perhidroazocino (por ejemplo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-perhidroazocino), pirrolilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-, 3-, 4- o 5- pirazolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-, 4- o 5-ilo, 1,2,4, triazol-1-, 3-, 4- o 5- ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-, 2- o 5-ilo), furilo (por ejemplo, 2- o 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2- o 3-tienilo), tienilo en donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2- o 3-tienil-1,1-dióxido), oxazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo), piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo), piridilo en donde un átomo de nitrógeno está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridil-N-óxido), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo), piridazinilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno está(n) oxidados (por ejemplo, 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-óxido), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), pirimidinilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno está(n) oxidados (por ejemplo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-óxido), pirazinilo, piperidinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 1- o 2-piperazinilo), indolilo (por ejemplo, 3H-indol-2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranilo), tiopiranilo en donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranil-1,1-dióxido), morfolinilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-morfolinilo), tiomorfolinilo, quinolilo (por ejemplo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo), isoquinolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo), naftiridinilo tal como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilo), tieno[2,3-d]piridilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilo), pirazinoquinolilo (por ejemplo, pirazino[2,3-d]quinolin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilo), 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5- o -6-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-ilo, 1-benzotienilo.

Los ejemplos de "sustituyente" del grupo heterocíclico incluyen aquellos similares a los sustituyentes opcionalmente presentes cuando el "grupo hidrocarburo" para el R¹ mencionado con anterioridad es cicloalquilo, arilo o aralquilo. El número de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3.

Los ejemplos de "grupo alquilo" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" para R² incluyen grupos alquilo C_{1,6} tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo.

Como sustituyente que posee opcionalmente el "grupo alquilo", se pueden mencionar (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi), (7) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, feniloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi), (8) mercapto, (9)

- alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio), que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (10) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenotiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio) (12) amino, (13) mono(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, metilamino, etilamino), (14) mono(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino), (16) di(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino), (17) di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino), (19) formilo, (20) alquil C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxycarbonilo), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo), (29) (aril C₆₋₁₄)carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo), (32) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino), (40) alquil C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi), (44) di(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo), (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo), (48) alquilen C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi), y (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo).
- El número de sustituyentes es de 1 a 3.

Como "grupo acilo" para R², se puede mencionar un grupo acilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, el cual se deriva del ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden usar grupos alcanilo C₁₋₇ (por ejemplo, formilo; alquil C_{1,6}-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo), grupos (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo naftalencarbonilo), grupos alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo), grupos (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, un grupo fenoxycarbonilo), grupos (aralquilo C₇₋₁₉)-carbonilo (por ejemplo, fenilalquilo C₁₋₄-carbonilo tal como bencilcarbonilo, fenotilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo, benzhidrilcarbonilo, naftil(alquil C₁₋₄)carbonilo tal como naftiletilcarbonilo), grupos (aralquilo C₇₋₁₉)-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenil(alquil C₁₋₄)oxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo), un grupo heterociclii-carbonilo de 5 o 6 miembros o grupos heterociclii-carbonilo condensados del mismo (por ejemplo, un grupo heterociclii carbonilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono o dioxidado), por ejemplo pirrolilcarbonilo tal como 2- o 3-pirrolilcarbonilo; pirazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-pirazolilcarbonilo; imidazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-imidazolilcarbonilo; triazolilcarbonilo tal como 1,2,3-triazol-4-ilocarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilocarbonilo; tetrazolilcarbonilo tal como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilocarbonilo; furilcarbonilo tal como 2- o 3-furilcarbonilo; tienilcarbonilo tal como 2- o 3-tienilcarbonilo; oxazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-oxazolilcarbonilo; isoxazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-isoxazolilcarbonilo; oxadiazolilcarbonilo tal como 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilocarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilocarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilocarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilocarbonilo; tiazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo; isotiazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo; tiadiazolilcarbonilo tal como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilocarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilocarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilocarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilocarbonilo; pirrolidinilcarbonilo tal como 2- o 3-pirrolidinilcarbonilo; piridilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piridilcarbonilo; piridilcarbonilo en donde el átomo de nitrógeno está oxidado tal como 2-, 3- o 4-piridil-N-oxidocarbonilo; piridazinilcarbonilo tal como 3- o 4-piridazinilcarbonilo; piridazinilcarbonilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tal como 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-oxidocarbonilo; pirimidinilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-pirimidinilcarbonilo; pirimidinilcarbonilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tal como 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-oxidocarbonilo; pirazinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piperidinilcarbonilo; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo tal como 3H-indol-2- o 3-ilocarbonilo; piranilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piranilcarbonilo; tiopiranilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo; quinolilcarbonilo tal como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilcarbonilo; isoquinolilcarbonilo; pirido[2,3-d]pirimidinilcarbonilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-

ilocarbonilo); naftiridinilcarbonilo tal como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilcarbonilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilocarbonilo); tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilocarbonilo); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilocarbonilo); cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilocarbonilo), un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono o dioxidado), tal como 2-pirrolilacetilo, 3-imidazolilacetilo, 5-isoxazolilacetilo.

Con relación al sustituyente del grupo acilo, por ejemplo, cuando el grupo acilo mencionado anteriormente es un grupo alcanoilo o un grupo alcoxi-carbonilo, el grupo acilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquiltio (por ejemplo, alquiltio C₁₋₄ tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_{1,6} tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi), grupos nitro, grupos alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi C_{1,6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), grupos alquilamino (por ejemplo, mono- o di(alquilC_{1,6}-amino tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiloetilamino, di-(n-propilo)amino, di-(n-butilo)amino), grupos alcoxiimino (por ejemplo, alcoxiimino tal como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexiloxi-imino) o hidroxiimino.

Cuando el grupo acilo mencionado anteriormente es un grupo aril-carbonilo, un grupo ariloxi-carbonilo, un grupo aralquil-carbonilo, un grupo aralquiloxi-carbonilo, un grupo heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) grupos alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1,6} tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclohexilo), grupos alquenilo (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ tal como alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo), grupos alquinilo (por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ tal como propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_{1,6} tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi), grupos acilo (por ejemplo, alcanoilo C₁₋₇ tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo; (aril C₆₋₁₄)-carbonilo tal como benzoilo, naftalencarbonilo; alcoxi C_{1,6}-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo; (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo tal como fenoxicarbonilo; (aralquil C₇₋₁₉)-carbonilo tal como fenilalquilo C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo; (aralquilo C₇₋₁₉)-oxi-carbonilo tal como fenilalquilo C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo), nitro, amino, hidroxilo, ciano, sulfamoilo, mercapto, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o grupos alquiltio (alquiltio C₁₋₄ tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isobutiltio).

Los ejemplos de "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" para R² incluyen hidroxilo; alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, trifluorometoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi), aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi), alquilo C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi), (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi), alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi), mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi), di(alquilC_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi), (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi).

Los ejemplos de "grupo amino opcionalmente sustituido" para R² incluyen amino; mono(alquilo C_{1,6}-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino); mono(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino); mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino); di(alquilC_{1,6}-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino); di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino); di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino); formilamino; alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino); (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino); alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino); (aralquilo C₇₋₁₆)-oxicarbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino); alquilo C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino); (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino).

Los ejemplos de "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R³ incluyen grupos similares al "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R¹ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R³ incluyen grupos similares al "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de "grupo lábil" para X incluyen átomos de halógeno tal como cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo p-nitrobencenosulfoniloxi, un grupo o-nitrobencenosulfoniloxi.

Los ejemplos de "grupo alquilo" para R⁴ incluyen grupos alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo.

Como R³, se prefiere un “grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno” opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo (como grupo heterocíclico, se pueden mencionar grupos similares al grupo heterocíclico del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R¹ mencionado con anterioridad (por ejemplo, grupos heterocíclicos monocíclicos que contienen nitrógeno aromáticos de 5 ó 6 miembros tal como tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo) opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo), (vii) oxo, y (viii) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo).

Como R³, en particular, se prefiere especialmente un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, grupos piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo), grupos pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), grupos piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo) opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (vi) un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo), y en particular se prefiere un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo). Como R³, se prefiere en particular un grupo piridilo.

Como R¹, se prefiere [1] un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo), (vii) alquilo C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), (viii) un grupo alquilo C_{1,6} sustituido con 1 a 3 hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo), (ix) alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (x) alquilo C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo,

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo, o

[3] se prefiere un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo inferior (específicamente C₁₋₆) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acilo (por ejemplo, acetilo), (vi) nitro, y (vii) amino.

De estos, como R¹, se prefiere [1] un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo,

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo,

isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi $C_{1,6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo, o

- 5 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo inferior (específicamente $C_{1,6}$) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi $C_{1,6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acilo (por ejemplo, acetilo), (vi) nitro, y (vii) amino.

En particular, se prefiere [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

20 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente $C_{1,6}$) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo).

De los mencionados con anterioridad, una realización preferible de R^1 incluye [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo $C_{1,6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, [2] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo ($C_{1,6}$) inferior, un átomo de halógeno, alcoxi (alcoxi $C_{1,6}$), ciano, acilo (por ejemplo, acetilo), nitro y amino.

Como R^1 , se prefiere en particular un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenil, un grupo 2-metilfenil, un grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 3-fluoropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloropiridin-3-ilo, un grupo 6-cloropiridin-3-ilo, un grupo 4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo, un grupo 3-metilpiridin-2-ilo, un grupo 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, y un grupo 6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-ilo.

Con preferencia, se prefiere en particular que R^2 sea un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutiilo), un grupo alquilo $C_{1,6}$ -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo), un átomo de flúor, o un átomo de cloro, y un átomo de hidrógeno.

Como R^4 , se prefiere metilo o etilo, y el metilo es el particularmente preferible.

Las realizaciones preferibles mencionadas con anterioridad de los sustituyentes para R^1 a R^4 pueden ser opcionalmente combinadas para conseguir una realización preferible.

En una realización preferible, por ejemplo, R^3 es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo) o un grupo imidazo[1,2-a]pirimidinilo, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi $C_{1,6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo), y (vii) alcoxi $C_{1,6}$ -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo);

50 R^1 es, con preferencia, [1] un grupo arilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo $C_{1,6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentiilo, hexiilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi $C_{1,6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo), (vii) alquilo $C_{1,6}$ -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), (viii) un grupo alquilo $C_{1,6}$ sustituido con 1 a 3 hidroxilo

(por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo), (ix) alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (x) alquilo C_{1,6}-sulfínico (por ejemplo, metilsulfínico, etilsulfínico),

5 [2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo,

10 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo inferior (específicamente C_{1,6}) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acilo (por ejemplo, acetilo), (vi) nitro, y (vii) amino, o

[4] un grupo biperidilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);

20 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo), un grupo alquilo C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo), un átomo de flúor o un átomo de cloro, y

R⁴ es metilo o etilo.

En una realización particularmente preferible,

25 R³ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) alquilo C_{1,6}, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

30 R¹ es [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

35 [2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

40 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente C_{1,6}) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y

R² es un átomo de hidrógeno, y R⁴ es metilo.

Como átomo de halógeno para X₁, se prefiere el cloro o el bromo, y el cloro es el más preferible.

Como grupo lábil para X, se prefiere un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o similar o un grupo hidroxilo, y un átomo de halógeno es el más preferible.

45 Ejemplos preferidos de compuesto (VIII), que es un compuesto objeto, incluyen:

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il) sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina o una sal del mismo,

1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

50 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

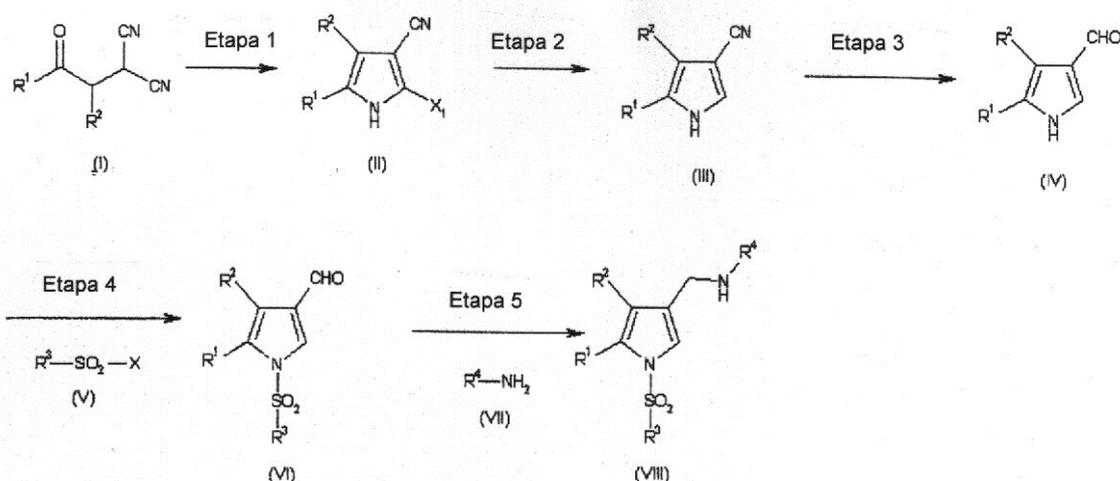
N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonyl)-1H-pirrol-3-il] metanamina o una sal del mismo.

El método de producción de la presente invención se explica con detalle en lo que sigue.

Como sales de los compuestos (I)-(VIII) en la reacción, en donde se pueden mencionar la sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de sal de metal incluyen sales de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio; sales de metal alcalino térreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario; sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina. Los ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de sal con 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, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico.

Mientras que los compuestos obtenidos en las respectivas etapas pueden ser usados para la siguiente reacción en forma de mezcla de reacción o de producto crudo, éstos pueden ser también fácilmente aislados y purificados a partir de la mezcla de reacción mediante un medio de separación y purificación conocido, tal como recristalización, destilación, cromatografía.

20 (Método 1)



en donde cada símbolo es según e ha definido con anterioridad, y X₁ es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo (preferiblemente cloro).

Etapa 1

25 El compuesto (II) o una sal del mismo pueden ser producidos por ciclación del compuesto (I) o de una sal del mismo, en presencia de haluro de hidrógeno.

Esta reacción puede ser llevada a cabo conforme al método descrito en el documento JP-A-6-9554, o un método análogo al mismo.

30 El compuesto (I) o una sal del mismo, puede ser producido, por ejemplo, según el método descrito en el documento JP-A-6-9554, o un método análogo al mismo.

Etapa 2

El compuesto (III) o una sal del mismo, puede ser producido sometiendo el compuesto (II) o una sal del mismo a deshalogenación.

Como deshalogenación, se puede mencionar un método de hidrogenación catalítica.

35 La hidrogenación catalítica puede ser llevada a cabo en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador de metal. Los ejemplos de catalizador de metal incluyen un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio, catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney), catalizador de

platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono), catalizador de cobalto (por ejemplo, Raney-cobalto). De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador de metal a usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 5 Los ejemplos de fuente de hidrógeno incluyen gas de hidrógeno, ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del gas de hidrógeno, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 10 La deshalogenación se realiza preferiblemente en presencia de una base. Como base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bases metálicas tal como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas tal como piridina, lutidina, aminas terciarias tal como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. Se prefieren las aminas terciarias tal como la diisopropiletilamina. La cantidad de base a usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 15 La deshalogenación se realiza generalmente en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), agua y mezclas de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 ml, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ml, por 1 g de compuesto (II).

- 25 La presión de hidrógeno bajo la que se lleva a cabo la reacción es en general de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 atm, con preferencia aproximadamente 0 a aproximadamente 5 atm. La temperatura de reacción es en general de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 100 °C, con preferencia aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C. El tiempo de reacción es en general de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, con preferencia alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas.

30 **Etapas 3**

El compuesto (IV) o una sal del mismo pueden ser producidos mediante reducción del compuesto (III) o una sal del mismo, y la hidrólisis del producto reducido.

Como reducción, se puede mencionar un método que usa hidruro metálico y un método que usa hidrogenación catalítica.

- 35 Los ejemplos de hidruro metálico incluyen reactivo de boro (por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de zinc, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio), reactivo de aluminio (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de aluminio, hidruro de aluminio y litio), complejo de borano (por ejemplo, complejo de borano-THF, dimetilsulfuro de borano, borano-piridina), borano de catecol. La cantidad de hidruro metálico a usar es, por ejemplo, de alrededor de 0,2 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,2 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

- 40 La reacción de reducción por hidruro de metal se realiza en general en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, clorobenceno), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, heptano, hexano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano), y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (III).

- 45 La temperatura de reacción es en general de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 100 °C, con preferencia de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 50 °C. El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, con preferencia de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 5 horas.

- 50 La hidrogenación catalítica puede ser realizada en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador de metal. Los ejemplos de catalizador de metal incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono). De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador de metal a usar es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (III), o aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 10 g, con preferencia aproximadamente 0,3 g a

aproximadamente 5 g, por 1 g de compuesto (III).

Los ejemplos de fuente de hidrógeno incluyen gas de hidrógeno, ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del gas de hidrógeno, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en alrededor de 1 a alrededor de 100 mol, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 50 mol, más preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, por ejemplo, alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

La hidrogenación catalítica se realiza en general en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), agua y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es, en general de alrededor de 1 a alrededor de 1000 ml, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, por 1 g de compuesto (III).

La presión de hidrógeno bajo la cual se lleva a cabo la reacción es, en general, de alrededor de 0 a alrededor de 10 atm, con preferencia alrededor de 0 a alrededor de 5 atm. La temperatura de reacción es, en general, de alrededor de -50 °C a alrededor de 100 °C, con preferencia alrededor de -20 °C a alrededor de 50 °C. El tiempo de reacción es en general de alrededor de 1 a alrededor de 100 horas, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 24 horas, por ejemplo, alrededor de 1 a alrededor de 10 horas.

La hidrólisis puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido o una base. Los ejemplos de ácido incluyen ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico), ácido carboxílico orgánico (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico), ácido sulfónico orgánico (ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico). La cantidad de ácido a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III). Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

La hidrólisis se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, se pueden mencionar los alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), agua y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar está generalmente alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (III).

La temperatura de reacción es en general de alrededor de -20 °C a alrededor de 100 °C, con preferencia alrededor de 0 °C a alrededor de 50 °C. El tiempo de reacción es en general de alrededor de 1 a alrededor de 48 horas, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 24 horas.

Etapas 4

Se puede producir el compuesto (VI) o una sal del mismo sometiendo el compuesto (IV) o una sal del mismo a una reacción con compuesto (V) o una sal del mismo.

La cantidad de compuesto (V) a usar es con preferencia de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, más preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando avance la reacción, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), nitrilos ácidos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), agua y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, con preferencia 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (IV).

Esta realización se realiza preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas tal como piridina, lutidina, aminas terciarias tal como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirolidina, N-metilmorfolina, y una mezcla de los mismos. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,01 a alrededor de 10

mol, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

La reacción puede ser también llevada a cabo en la co-presencia de éter corona. Como éter corona se puede mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter. La cantidad de éter corona a usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

El tiempo de reacción es en general de alrededor de 30 minutos a alrededor de 24 horas, con preferencia alrededor de 30 minutos a alrededor de 8 horas. La temperatura de reacción es en general de alrededor de 0 °C a alrededor de 100 °C, con preferencia alrededor de 10 °C a alrededor de 50 °C.

Etapa 5

10 Se puede producir el compuesto (VIII) o una sal del mismo haciendo reaccionar compuesto (VI) o una sal del mismo con compuesto (VII) o una sal del mismo, y reduciendo la imina formada. Alternativamente, se puede producir compuesto (VIII) o una sal del mismo sin aislar la imina formada, llevando a cabo la reacción del compuesto (VI) o una sal del mismo con compuesto (VII) o una sal del mismo en presencia de un agente reductor.

15 Esta reacción se puede realizar según las condiciones de reacción convencionales conocidas como reacción de aminación reductora. Por ejemplo, la reacción se puede realizar conforme al método descrito en Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, páginas 1380-1385 (Maruzen Co., Ltd.).

La cantidad de compuesto (VII) a usar es con preferencia de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, más preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

20 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que el disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), agua y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, preferiblemente 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).

25 El tiempo de reacción es en general de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas. La temperatura de reacción es en general de alrededor de -50 °C a alrededor de 100 °C, preferiblemente alrededor de -10 °C a alrededor de 50 °C.

30 Como agente reductor se puede usar borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio. La cantidad de agente reductor a usar es con preferencia de alrededor de 0,2 a alrededor de 10 mol, más preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

La reducción puede realizarse también mediante hidrogenación catalítica.

35 La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de hidrógeno y de un catalizador metálico. Los ejemplos de catalizador metálico incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono), catalizador de cobalto (por ejemplo, Raney-cobalto). De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador metálico a usar es de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

40 Como fuente de hidrógeno, se puede mencionar gas hidrógeno, ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del gas hidrógeno, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en una cantidad de alrededor de 1 a alrededor de 100 mol, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 50 mol, más preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, por ejemplo alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

45 La reducción se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando progrese la reacción, y se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), agua y una mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, con preferencia 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).

50 El tiempo de reacción es en general de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, con preferencia alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas. La temperatura de reacción es en general de alrededor de -50 °C a alrededor de 100 °C, con preferencia alrededor de -20 °C a alrededor de 50 °C.

Ejemplos

La presente invención se va a explicar con detalle en lo que sigue haciendo referencia a Ejemplos de Referencia y Ejemplos, los cuales no han de ser entendidos como limitativos.

5 En los Ejemplos de Referencia y en los Ejemplos que siguen, la "temperatura ambiente" significa en general alrededor de 10 °C a alrededor de 35 °C, pero no está en particular limitada de forma estricta. La relación de mezcla de los líquidos muestra una relación de volumen. A menos que se especifique lo contrario, "%" significa % en peso. El rendimiento está en % de mol/mol. Se realiza cromatografía de columna de gel de sílice usando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm) fabricado por MERCK o Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (marca registrada) NH (descrita como cromatografía básica de columna de gel de sílice). El punto de fusión se midió usando el aparato de medición de punto de fusión de traza de Yanagimoto o el aparato de medición de punto de fusión de traza (B-545), y sin corregir. Para el espectro de ¹H-NMR, se usó tetrametilsilano como estándar interno, y se usó Bruker DPX-300 (300 MHz) o Bruker AVANCEIII500 (500 MHz) para la medición.

Las abreviaciones que siguen en los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, significan lo siguiente:

15 s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete, br: extenso, brs: singlete extenso, J: constante de acoplamiento, Hz: Hercios, THF: tetrahidrofurano, HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Ejemplo de referencia 1

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

20 Se añadieron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (135,0 g, 667,7 mmol) y acetato de etilo (540 ml) en un matraz de cuatro bocas, 4 N ácido clorhídrico-acetato de etilo (417 ml, 1,67 mol), y la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 40-50 °C durante 2,5 horas. Se añadió acetato de etilo (270 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 70-80 °C durante 2 horas. La temperatura interna se enfrió hasta 50 °C, y se añadieron cristales iniciadores (68 mg) del compuesto del enunciado. La mezcla fue agitada continuamente a la temperatura interna de 20-30 °C durante 0,5 horas y a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo frío (270 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar el compuesto del enunciado (73,9 g, rendimiento del 50,2%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 6,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 3H), 7,70-7,75 (m, 1H), 13,05 (brs, 1H).

Análisis elemental (C₁₁H₆N₂ClF)

30 Calculado: C:59,88, H:2,74, N:12,70, Cl:16,06, F:8,61.

Hallado: C:59,74, H:2,75, N:12,75, Cl:16,02, F:8,51

punto de fusión 218-220 °C

Ejemplo de Referencia 2

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

35 Se añadieron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g, 24,7 mmol) y THF (50 ml) en un matraz de cuatro bocas, y a continuación se añadió gas de ácido clorhídrico (5 g, 137 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 55-65 °C durante 3 horas. Se añadió acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se concentró a aproximadamente 17,5 g. Se añadió acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a aproximadamente 17,5 g. Se añadió acetonitrilo (17,5 ml), y se añadió agua (15 ml) gota a gota a la temperatura interna de 55-65 °C. La mezcla se agitó continuamente a la temperatura interna de 55-65 °C durante 1 hora y a la temperatura interna de 20-30 °C durante 1 hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de acetonitrilo y agua (1:1, 10 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar el compuesto del enunciado (4,59 g, rendimiento del 84,2%).

45 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,77-6,78 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 9,21 (brs, 1H).

Ejemplo de referencia 3

[2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo

50 Se añadieron 2-metilacetofenona (466 mmol, 62,5 g) y acetato de etilo (375 ml) en un matraz de cuatro bocas. La temperatura interna se mantuvo a 25±5 °C, y se añadió lentamente gota a gota una solución de bromo (489 mmol, 78,1 g) en acetato de etilo (180 ml). Una vez terminada la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la misma

temperatura durante 1 hora. Se añadió agua del grifo (375 ml) gota a gota a la temperatura interna de no más de 35 °C, se añadió sulfito de sodio (89,4 mmol, 11,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó la capa orgánica, y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 3% (374 ml) y salmuera al 10% (375 ml) para obtener una solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

5 La solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo obtenida con anterioridad fue enfriada, se añadió malononitrilo (466 mmol, 30,8 g) a la temperatura interna de 5±5 °C, y el embudo de goteo se lavó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió el producto del lavado. Se añadió diisopropiletilamina (513 mmol, 87,8 ml) gota a gota a la temperatura interna de 10±5 °C. Tras la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 5±5 °C durante 2 horas. Se añadió agua del grifo (375 ml), y la mezcla se particionó a temperatura ambiente. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (188 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla de ácido clorhídrico 1 N (18,8 ml) y salmuera al 10% (188 ml), y salmuera al 10% (188 ml) por este orden. La capa orgánica se concentró en aproximadamente la mitad de la cantidad bajo presión reducida. Se añadió metanol (375 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a aproximadamente 239 g. Esta operación se realizó un total de 3 veces. Se añadió agua (27,7 ml) mientras se agitaba el concentrado con calentamiento a 55±5 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada gradualmente hasta no más de 30 °C, se enfrió adicionalmente a la temperatura interna de 5±5 °C, y se agitó durante 1 hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se enfriaron y se lavaron con una mezcla de metanol (24 ml) y agua (3,6 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (70,3 g, rendimiento del 76%).

20 punto de fusión 92,0-93,0 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 4,01 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 5,08 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,84 Hz, 1H).

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂O)

Calculado: C: 72,71, H: 5,08, N: 14,13, O: 8,07.

25 Hallado: C: 72,87, H: 5,06, N: 13,95

Ejemplo de referencia 4

[2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo

30 Se añadieron 2-metilacetofenona (466 mmol, 62,5 g) y acetato de etilo (375 ml) en un matraz de cuatro bocas. Mientras se mantenía la temperatura interna a 25±5 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de bromo (489 mmol, 78,1 g) en acetato de etilo (180 ml). Una vez terminada la adición gota a gota, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua del grifo (375 ml) gota a gota a la temperatura interna de no más de 35 °C, se añadió sulfito de sodio (89,4 mmol, 11,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 3% (375 ml) y salmuera al 10% (375 ml) para obtener una solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

35 La solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo obtenida anteriormente se enfrió, se añadió malononitrilo (466 mmol, 30,8 g) a la temperatura interna de 5±5 °C, y el embudo de goteo se lavó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió el producto del lavado. Se añadió diisopropiletilamina (513 mmol, 87,8 ml) gota a gota a la temperatura interna de 10±5 °C. Tras la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 5±5 °C durante 2 horas. Se añadió agua del grifo (375 ml), y la mezcla se particionó a temperatura ambiente. La capa acuosa fue adicionalmente extraída con acetato de etilo (188 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla de ácido clorhídrico 1 N (18,8 ml) y salmuera al 10% (188 ml), y salmuera al 10% (188 ml) por este orden. La capa orgánica se concentró a aproximadamente la mitad de la cantidad bajo presión reducida. Se añadió metanol (375 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a aproximadamente 388 g. Esta operación se realizó un total de 3 veces para obtener una lechada del compuesto del enunciado y metanol.

45 Ejemplo de referencia 5

[2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo

50 Se mezclaron 2-metilacetofenona (30 g, 223,5 mmol) y acetato de etilo (180 ml), y se añadió una mezcla de bromo (39 g) y acetato de etilo (90 ml) gota a gota a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. A continuación, se añadió agua (180 ml) gota a gota, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora. Se añadió solución de sulfito de sodio acuosa (186 ml), gota a gota, a la mezcla de reacción durante alrededor de 1 hora, la mezcla se particionó y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 3% (186 ml) y solución de cloruro de sodio acuosa al 10% (198 ml) para obtener una solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

Se añadió malononitrilo (14,8 g), y se añadió acetato de etilo (20 ml). Se añadió diisopropiletilamina (42,1 ml) gota a

gota a aproximadamente 10 °C, y la mezcla fue agitada durante aproximadamente 3 horas. Se añadió agua (180 ml), y se separó la capa orgánica y se lavó con una mezcla de ácido clorhídrico 1 N (9 ml) y agua (90 ml), y a continuación con solución de cloruro de sodio acuosa al 10% (198 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida, se añadió metanol (180 ml), y a continuación la mezcla fue concentrada de nuevo bajo presión reducida a alrededor de 187 g. Se añadió agua (13 ml) a aproximadamente 55 °C, y la mezcla fue agitada a aproximadamente 10 °C durante alrededor de 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con una mezcla de etanol (23,1 ml) y agua (3,5 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (32,1 g, rendimiento del 72,5%).

Ejemplo 1 (Referencia)

10 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se añadieron 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (5,0 g, 22,7 mmol), metanol (150 ml) y diisopropiletamina (3,8 g, 29,5 mmol) en un autoclave, y el autoclave fue purgado con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono al 5% (N.E. CHEMCAT, Estándar, 0,5 g). A continuación, bajo atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa), se agitó vigorosamente la mezcla a la temperatura interna de 15-25 °C durante aproximadamente 4 horas. Tras el purgado con gas nitrógeno, se extrajo el catalizador mediante filtrado, y se lavó con metanol (15 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 13 g. La cantidad del contenido fue ajustada a aproximadamente 28 g con etanol. Se añadió agua (40 ml) gota a gota a la temperatura interna de 15-25 °C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla fue enfriada a la temperatura interna de 0-10 °C y agitada durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de etanol y agua (1:2, 15 ml) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (3,8 g, rendimiento del 88%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,86 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,71-7,74 (m, 2H), 12,18 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₁H₇N₂F)

25 Calculado: C: 70,96, H: 3,79, N: 15,05, F: 10,20

Hallado: C: 70,77, H: 3,86, N: 15,04.

punto de fusión: 158,5-160,5 °C

Ejemplo 2 (Referencia)

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

30 Se añadieron 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (25,0 g, 113 mmol), etanol (350 ml) y diisopropiletamina (19,0 g, 147 mmol) en un autoclave, y se purgó el autoclave con nitrógeno. Se añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 5% (N.E. CHEMCAT, Estándar, 2,5 g) en etanol (25 ml). Bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó vigorosamente a una temperatura interna de 15-25 °C durante alrededor de 7 horas. Tras el purgado con gas nitrógeno, el catalizador se retiró mediante filtrado, y se lavó con etanol (75 ml). Los filtrados fueron combinados y concentrados bajo presión reducida a aproximadamente 140 g. Se añadió agua (200 ml) gota a gota a la temperatura interna de 20-30 °C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla fue enfriada a la temperatura interna de 0-10 °C y agitada durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de etanol y agua (1:2, 75 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (19,1 g, rendimiento del 90,7%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,84-6,85 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 9,36 (brs, 1H).

Ejemplo 3

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

45 Se añadieron 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (5,0 g, 26,9 mmol) y THF (33 ml) en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla fue disuelta a la temperatura interna de 15-25 °C. Se añadió ácido acético (55 ml) y agua (11 ml). Tras purgar con gas nitrógeno, se añadió níquel Raney (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90, 2,5 ml, peso en mojado 4 g). Bajo atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla vigorosamente a la temperatura interna de 15-25 °C durante alrededor de 3 horas. Tras el purgado con gas nitrógeno, se extrajo mediante filtrado el níquel Raney, y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió al filtrado solución de hidróxido de sodio acuosa 5 N (aproximadamente 180 ml) a la temperatura interna de 10-35 °C para ajustar la mezcla a un pH de 7 – 8, y se particionó la mezcla. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 5% (25 ml) y salmuera al 5% (25 ml). Se añadió agua (25 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se ajustó con ácido clorhídrico 6 N a un pH de 3,0 – 3,5 a la

temperatura interna de 15-25 °C. Tras agitarla durante la noche, la mezcla se particionó. La capa orgánica se lavó con salmuera al 5% (25 ml), se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 18 g. Tras incrementar la temperatura interna a 65-70 °C, la mezcla se enfrió a la temperatura interna de 45-55 °C, y además se agitó durante 1 hora. Tras enfriar a la temperatura interna de 15-25 °C, se añadió n-heptano (25 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo:n-heptano (1:2, 15 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (23,9 g, rendimiento del 78%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H), 9,76 (s, 1H), 12,17 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₁H₈NOF)

Calculado: C: 69,83, H: 4,26, N: 7,40, O: 8,46, F: 10,04

Hallado: C: 69,91, H: 4,27, N: 7,33

punto de fusión: 123,0-126,0 °C

15 Ejemplo 4

5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se añadieron 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (5,00 g, 26,43 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,65 g, 5,29 mmol), diisopropiletilamina (4,78 g, 37,00 mmol) y acetonitrilo (18,5 ml) en un matraz de cuatro bocas, y se añadió una solución de piridina-3-sulfonilo cloruro (5,63 g, 31,71 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió además acetonitrilo (1,5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 40-50 °C durante 1,5 horas. La temperatura interna se enfrió a 30 °C, y se añadió agua (15 ml) gota a gota. La mezcla se ajustó a pH 4 – 5 con ácido clorhídrico 0,5 N. Se añadieron cristales iniciadores (2,5 mg) del compuesto del enunciado, y a continuación se añadió agua (aproximadamente 30 ml) gota a gota. Tras agitar a la temperatura interna de 20-30 °C durante 0,5 horas, la temperatura interna se enfrió hasta 0-10 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de acetonitrilo y agua (1:2, 7,5 ml), y agua (7,5 ml x 2), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (7,57 g, rendimiento del 86,7%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H).

análisis elemental (C₁₆H₁₁N₂O₃SF)

Calculado: C: 58,17, H: 3,36, N: 8,48, O: 14,53, S: 9,71, F: 5,75

Hallado: C: 58,32, H: 3,46, N: 8,54, S: 9,76, F: 5,62.

punto de fusión: 106-108 °C

35 Ejemplo 5

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]-N-metilmetanamina fumarato

A un matraz purgado con nitrógeno, se añadió N,N-dimetilacetamida (108 ml) y borohidruro de sodio (3,06 g, 81,74 mmol), y la mezcla se disolvió (solución A). A otro matraz purgado con nitrógeno se añadió 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (60,00 g, 181,64 mmol) y metanol (300 ml), y a continuación se añadió una solución (18,34 g, 236,13 mmol) de metilamina al 40% en metanol gota a gota, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó más a la temperatura interna de 20-30 °C durante 30 minutos. La temperatura interna se enfrió hasta -10 °C, y se añadió la solución A previamente preparada, gota a gota, a la temperatura interna de no más de 0 °C. Se añadió N,N-dimetilacetamida (12 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura interna de -10 a 0 °C durante 1 hora. Se añadió HCl 1N (360 ml) gota a gota a la temperatura interna de no más de 20 °C, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 10-20 °C durante 30 minutos. Se añadió amoniaco acuoso al 12,5% (240 ml), acetato de etilo (600 ml) y agua (180 ml), y la mezcla se particionó. Se añadieron agua (240 ml) y acetato de etilo (360 ml) a la capa acuosa y la mezcla fue extraída de nuevo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera al 5% (360 ml). La capa orgánica fue concentrada a aproximadamente 253 g, y se añadió N,N-dimetilacetamida (480 ml). La mezcla se calentó a la temperatura interna de 50 °C, y se añadió ácido fumárico (21,08 g, 181,64 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C durante 30 minutos, se enfrió, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con una solución mixta de acetato de etilo y N,N-dimetilacetamida (1:2, 90 ml), y después con acetato de etilo (120 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener un producto crudo (62,73 g).

El producto crudo (55,00 g) obtenido anteriormente fue suspendido en una solución mixta de metanol y agua (7:3, 550 ml), y se disolvió a la temperatura interna de 60-65 °C. Se añadió carbón activado SHIRASAGI A (marca registrada, 2,75 g), y la mezcla fue agitada durante 10 minutos, filtrada y lavada con una solución mixta de metanol y agua (7:3, 110 ml). El filtrado combinado fue calentado a la temperatura interna de aproximadamente 55 °C, enfriado a temperatura ambiente, y agitado adicionalmente a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con una solución mixta de metanol y agua (1:1, 110 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (47,50 g, rendimiento del 64,6%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 10,81 (brs, 2H), 1H no detectado.

análisis elemental (C₂₁H₂₀N₃O₆SF)

Calculado: C: 54,66, H: 4,37, N: 9,11, O: 20,80, S: 6,95, F: 4,12.

Hallado: C: 54,68, H: 4,31, N: 9,07, S: 7,00, F: 4,15.

punto de fusión: 203-205 °C

15 Ejemplo 6

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]-N-metilmetanamina fumarato

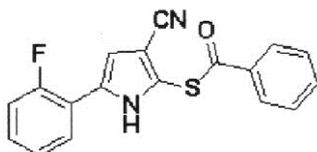
Se añadieron N,N-dimetilacetamida (18 ml) y borohidruro de sodio (0,52 g, 13,6 mmol) en un matraz purgado de nitrógeno, y se disolvió la mezcla (solución A). En otro matraz purgado de nitrógeno se añadieron 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (10,0 g, 30,3 mmol) y metanol (50 ml), y a continuación se añadió una solución (3,06 g, 39,4 mmol) de metilamina al 40% en metanol, gota a gota, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó además a la temperatura interna de 20-30 °C durante 30 minutos. La temperatura interna se rebajó a 5 °C, y se añadió gota a gota la solución A previamente preparada, a la temperatura interna de 0-10 °C. Se añadió N,N-dimetilacetamida (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (70 ml) gota a gota, a una temperatura interna de no más de 20 °C, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 15-25 °C durante 30 minutos. Se añadieron amoniaco acuoso al 12,5% (60 ml) y acetato de etilo (100 ml) para particional la mezcla. Se añadieron salmuera al 5% (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la capa acuosa y la mezcla fue extraída de nuevo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera al 5% (60 ml). La capa orgánica se concentró a alrededor de 25 ml, se añadió acetato de etilo (70 ml), y la mezcla fue concentrada de nuevo a alrededor de 38,0 ml. Se añadió N,N-dimetilacetamida (60 ml), la mezcla se calentó a la temperatura interna de 45 °C, y se añadió ácido fumárico (3,51 g, 30,3 mmol). Tras agitar a la temperatura interna de 40-50 °C durante 30 minutos, se añadió acetato de etilo (30 ml) gota a gota, y la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 40-50 °C durante 30 minutos. La mezcla fue enfriada, y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, y se lavaron con una solución mixta de acetato de etilo y N,N-dimetilacetamida (1:1, 15 ml), y a continuación con acetato de etilo (30 ml) para obtener un producto crudo (producto húmedo).

El producto crudo (producto húmedo) obtenido anteriormente, fue suspendido en una solución mixta de metanol y agua (1:1, 100 ml), y disuelto a la temperatura interna de 60-70 °C. Se añadió carbón activado SHIRASAGI A (marca registrada, 0,30 g), y la mezcla fue agitada durante 10 minutos, filtrada, y lavada con una solución mixta de metanol y agua (1:1, 20 ml). El filtrado combinado fue disuelto de nuevo a la temperatura interna de aproximadamente 55-65 °C, enfriado a temperatura ambiente, y agitado además a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta de metanol y agua (1:1, 20 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (10,07 g, rendimiento del 72,1%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,48-6,49 (m, 3H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 8,55-8,56 (m, 1H), 8,87-8,89 (m, 1H), 3H no detectado.

Ejemplo 7 (Referencia)

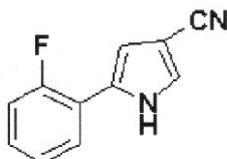
(1--)-S-{3-ciano-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-ilo} carboditioato benceno



A una solución de [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil] propanodinitrilo (30,1 g, 149 mmol) en metanol (200 ml), se añadió ácido tiobenzoico (28,2 ml, 238 mmol) y trietilamina (2,08 ml, 14,9 mmol), y la mezcla se agitó a 60-70 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara, y se añadió metanol (300 ml) y agua (50 ml) a aproximadamente 50 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora, se recogieron los cristales mediante filtración, se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (120 ml) de agua/metanol (4:1) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (38,6 g, rendimiento del 80%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,9 (brs, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,69-7,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,09 (s, 1H).

(2) 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

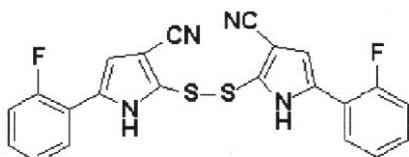


Bajo una corriente de nitrógeno, se dispuso un catalizador níquel Raney (76 g), N,N-dimetilacetamida (206 ml) y morfolina (15,6 ml, 0,18 mol) en un reactor, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 40 °C, se añadió lentamente, gota a gota, una solución de S-{3-ciano-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-ilo} bencenodicarbotiato (38,6 g, 0,12 mol) en N,N-dimetilacetamida (180 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo a la temperatura interna de 100-110 °C durante 1 hora. Tras permitir que la mezcla enfriara hasta la temperatura ambiente, se extrajo mediante filtrado el catalizador de níquel Raney, y se lavó con acetato de etilo (120 ml). Se añadió acetato de etilo (280 ml) y salmuera al 10% (600 ml) al filtrado, y la mezcla se extrajo y se particionó. La capa acuosa fue extraída 3 veces con acetato de etilo (200 ml, 100 ml, 100 ml), las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con agua (1 l). Se añadió etanol (120 ml) al concentrado, se añadió agua (240 ml) mientras se agitaba con calentamiento a 60-65 °C, y la mezcla se agitó más aún a la misma temperatura durante 1 hora. Se dejó que la mezcla enfriara a 30 °C o menos, y se agitó a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (40 ml) de agua/etanol (1:2), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (17,6 g, rendimiento del 79%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 300 MHz) δ (ppm): 9,3 (br, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,3-7,1 (m, 3H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

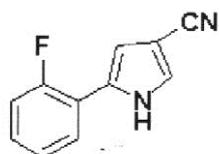
Ejemplo 8 (Referencia)

(1) 2,2'-disulfanodiilbis[5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo]



[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil] propanodinitrilo (5,05 g, 25 mmol), metanol (50,5 ml), ácido tioacético (1,79 ml, 25 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) se cargaron en un matraz de cuatro bocas de 100 ml, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 horas. Se añadió agua (10,2 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla y se enfrió con hielo, y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron rociando una solución mixta (20,2 ml) enfriada con hielo de agua/metanol (1:10), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (4,64 g, rendimiento del 85%).

(2) 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



Bajo una corriente de nitrógeno, se cargó níquel Raney (12,6 g), N,N-dimetilacetamida (30 ml), morfolina (1,36 ml, 15,6 mmol) y una solución de 2,2'-ditiobis[5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo] (4,50 g, 10,4 mmol) en N,N-

5 dimetilacetamida (15 ml) en un matraz de cuatro bocas de 100 ml, y la mezcla se calentó bajo reflujo a 105 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y el catalizador fue extraído mediante filtrado, y lavado con N,N-dimetilacetamida y acetato de etilo, por este orden. Se añadió salmuera al 5% al filtrado y a los productos del lavado, se particionó la mezcla y se extrajo la capa acuosa 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera al 5%, y se concentraron hasta la sequedad bajo presión reducida. Se añadió etanol (22,5 ml) al residuo, y la mezcla se disolvió mediante calentamiento. Se añadió agua (45 ml) para provocar cristalización. La lechada se calentó bajo reflujo durante 1 hora, y se dejó enfriar y se enfrió con hielo, y los cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales se lavaron rociando una solución mixta (10 ml) enfriada con hielo de agua/etanol (1:2) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (3,45 g, rendimiento del 85%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 300 MHz) δ (ppm): 9,3 (br, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,3-7,1 (m, 3H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

espectrometría de masas (EI, m/z) (intensidad relativa): 186 (M⁺, 100), 158 (20), 132 (11).

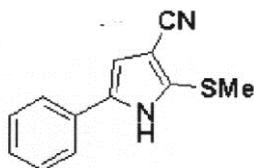
análisis elemental (C₁₁H₇N₂F)

15 Calculado: C, 70,96; H, 3,79; N, 15,05.

Hallado: C, 70,69; H, 3,89; N, 14,86

Ejemplo 9 (Referencia)

2-(metilsulfanil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

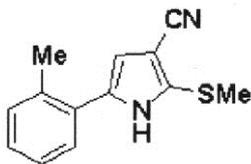


20 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (2,0 g, 10,9 mmol), ácido acético (3,26 g, 54,3 mmol) y metanol (20 ml) se cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (7,6 g) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (2,1 g, rendimiento del 90%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,5 (brs, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 10 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



30 [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,0 g, 10,9 mmol), ácido acético (3,26 g, 54,3 mmol) y metanol (20ml) se cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (7,6 g) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1). Los cristales se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,8 g, rendimiento del 78%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) δ (ppm): 8,5-8,7 (brs, 1H), 7,2-7,3 (m, 4H), 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

espectrometría de masas (EI, m/z) 228[M⁺]

40 análisis elemental (C₁₃H₁₂N₂S)

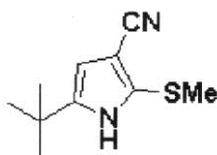
Calculado: C, 68,39; H, 5,30; N, 12,27; S, 14,04.

Hallado: C, 68,30; H, 5,26; N, 12,30; S, 14,11.

punto de fusión 148-149 °C

Ejemplo 11 (Referencia)

- 5 5-terc-butil-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 10 [2-(terc-butilo)-2-oxoetil]propanodinitrilo (1,0 g, 6,1 mmol), ácido acético (1,1 g, 18,3 mmol) y metanol (10 ml) se cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (5,7 ml, 12,2 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla se particionó, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica fue concentrada, se añadió una mezcla de metanol y agua al residuo concentrado, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C, para obtener el compuesto del enunciado (1,1 g, rendimiento del 84%).

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) δ (ppm): 8,3 (brs, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

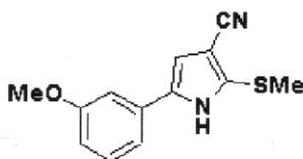
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₀H₁₄N₂S)

Calculado 194,0878

Hallado: 194,0877

Ejemplo 12 (Referencia)

- 20 5-(3-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 25 [2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (1,0 g, 4,67 mmol), ácido acético (0,84 g, 14,0 mmol) y metanol (10 ml) se cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (4,35 ml, 9,33 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (0,74 g, rendimiento del 70%):

- 30 ¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) δ (ppm): 8,90 (brs, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 5,4 y 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₃H₁₂N₂OS)

Calculado 244,0670

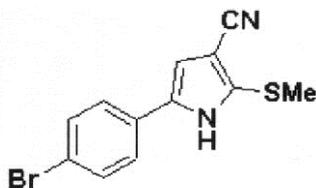
Hallado 244,0664

punto de fusión 112-113 °C

35

Ejemplo 13 (Referencia)

5-(4-bromofenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



5 [2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (1,5 g, 5,70 mmol), ácido acético (1,7 g, 28,5 mmol) y metanol (15 ml) se cargaron en un reactor, se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (10,7 ml, 22,8 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,14 g, rendimiento del 68%).

10 ¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) δ (ppm): 8,7 (brs, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3H).

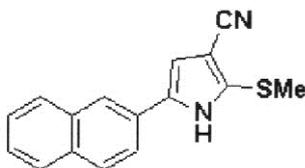
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₂H₉BrN₂S)

Calculado 291,9670

Hallado 291,9684

15 **Ejemplo 14 (Referencia)**

2-(metilsulfanil)-5-naftalen-2-ilo-1H-pirrol-3-carbonitrilo



20 (2-naftalen-2-ilo-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 4,25 mmol), ácido acético (1,27 g, 21,3 mmol) y metanol (20 ml) se cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (9,8 ml, 21,3 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (0,97 g, rendimiento del 86%).

25 ¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) δ (ppm): 8,86 (brs, 1H), 7,83-7,90 (m, 4H), 7,47-7,59 (m, 3H), 6,82 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

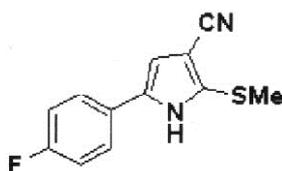
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₆H₁₂N₂S)

Calculado 264,0721

Hallado 264,0715

Ejemplo 15 (Referencia)

30 (1) 5-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (4,0 g, 19,8 mmol), ácido acético (6,0 g, 99,0 mmol) y metanol (40 ml), se

5 cargaron en un reactor; se añadió solución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (14,0 ml, 29,7 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (3,6 g, rendimiento del 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,5 (brs, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

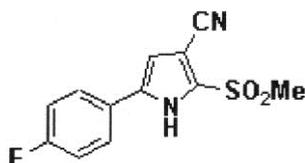
análisis elemental ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{S}$)

Calculado: C, 62,05; H, 3,91; N, 12,06; S, 13,80; F, 8,18.

10 Hallado: C, 61,90; H, 3,75; N, 12,30; S, 13,79; F, 8,17.

punto de fusión 187-188 °C

(2) 5-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

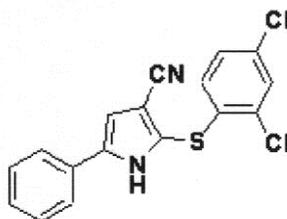


15 Bajo enfriamiento con hielo, a una solución de 5-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (2 g, 8,61 mmol) en acetato de etilo (20 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (3,26 g, 19 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con solución acuosa de sulfito de sodio, con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con agua. La capa orgánica fue concentrada para obtener el compuesto del enunciado (2,0 g, rendimiento del 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,90-7,85 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,34 (s, 3H).

20 Ejemplo 16 (Referencia)

2-[(2,4-diclorofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



25 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y 2,4-diclorobencenotiol (1,46 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla enfriara y fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1.1). Los cristales se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,46 g, rendimiento del 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9,0 (brs, 1H), 7,48-7,42 (m, 6H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

30 espectrometría de masas (EI, m/z) 344[M^+].

espectrometría de masas de alta resolución ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{C}_{12}\text{N}_2\text{S}$)

Calculado 343,9942

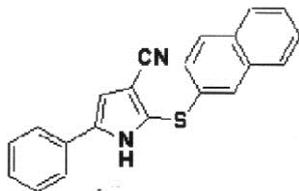
Hallado 343,9944

punto de fusión 169,0-170,0 °C

35

Ejemplo 17 (Referencia)

2-naftalen-2-ilosulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 5 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y 2-naftalenotiol (1,3 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 0,5 horas. Se añadió agua (2 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (0,63 g, rendimiento del 35%).

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9,0 (brs, 1H), 7,8-7,3 (m, 12H), 6,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H)

- 10 espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$)

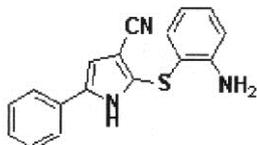
Calculado 326,0878

Hallado 326,0883

punto de fusión 93,0-94,4 °C

Ejemplo 18 (Referencia)

- 15 2-[(2-aminofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 20 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (5,0 g, 27,1 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,71 mmol), metanol (50 ml) y o-aminobencenotiol (5,0 ml, 40,7 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada, y el concentrado fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para obtener el compuesto del enunciado (2,3 g, rendimiento del 29%).

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9,60 (brs, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,85-6,60 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,5-3,50 (br, 2H).
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$)

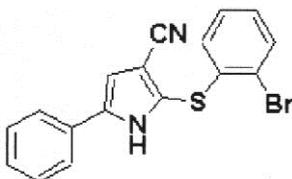
Calculado 291,0830

- 25 Hallado 291,0826

punto de fusión 159,0-160,0 °C

Ejemplo 19 (Referencia)

2-[(2-bromofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 30 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (5,0 g, 27,1 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,71 mmol), metanol (50 ml) y o-

bromobencenotiol (5,0 ml, 40,7 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla enfriara, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (5 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (6,9 g, rendimiento del 72%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9,2 (brs, 1H), 7,55-7,40 (m, 6H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

espectrometría de masas (EI, m/z) 354 [M^+]

espectrometría de masas de alta resolución ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$)

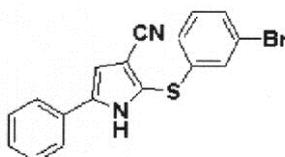
Calculado 353,9826

- 10 Hallado 353,9816

punto de fusión 126,0-127,0 °C

Ejemplo 20 (referencia)

2-[(3-bromofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 15 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y m-bromobencenotiol (1,46 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 4 horas. Se permitió que la mezcla enfriara, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,6 g, rendimiento del 80%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) δ (ppm): 9,0 (brs, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

espectrometría de masas (EI, m/z) 354 [M^+]

espectrometría de masas de alta resolución ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$)

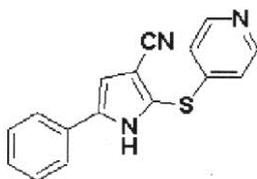
Calculado 353,9826

- 25 Hallado 353,9824

punto de fusión 141,0-142,0 °C

Ejemplo 21 (Referencia)

5-fenil-2-(piridin-4-ilosulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



- 30 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), metanol (10 ml) y 4-mercaptopiridina (1,2 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. Se permitió que la mezcla enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,2 g, rendimiento del 80%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, DMSO-d_6) δ (ppm): 13,0 (brs, 1H), 8,43 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47-7,29 (m, 4H), 7,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H)

espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₆H₁₁N₃S)

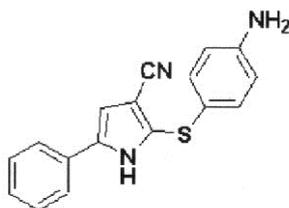
Calculado 277,0674

Hallado 277,0678

punto de fusión 172-174 °C.

5 Ejemplo 22 (Referencia)

2-[(4-aminofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



10 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), metanol (10 ml) y p-aminobenotiol (1,26 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Se dejó que la mezcla enfriara, se añadió agua (5 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,05 g, rendimiento del 66%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H).

15 análisis elemental (C₁₇H₁₃N₃S)

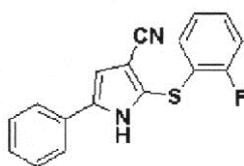
Calculado: C, 70,08; H, 4,50; N, 14,42, S, 11,00.

Hallado: C, 69,93; H, 4,43; N, 14,49; S, 11,05.

punto de fusión 146-147 °C

Ejemplo 23 (Referencia)

20 2-[(2-fluorofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



25 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y 2-fluorobenotiol (1,04 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 4 horas. Se permitió que la mezcla enfriara, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,1 g, rendimiento del 69%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,9 (brs, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H).

espectrometría de masas (EI, m/z) 294 [M⁺].

30 espectrometría de masas de alta resolución (C₁₇H₁₁FN₂S)

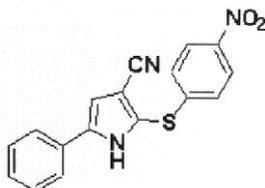
Calculado 294,0627

Hallado 294,0620

punto de fusión 152-153 °C

Ejemplo 24 (Referencia)

2-[(4-nitrofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



5 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0543 mmol), metanol (10 ml) y 4-nitrobencenotiol (1,46 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con solución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,7 g, rendimiento del 80%).

10 ¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,1 (brs, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,33-7,30 (m, 4H).

espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₇H₁₁N₃O₂S)

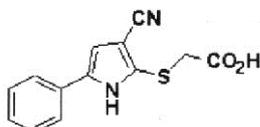
Calculado 321,0572

Hallado 321,0566

punto de fusión 230-231 °C

15 **Ejemplo 25 (Referencia)**

Ácido [(3-ciano-5-fenil-1H-pirrol-2-ilo)sulfanil]acético



20 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 54,3 mmol), metanol (150 ml) y ácido tioglicólico (6,0 g, 52,6 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 0,5 horas. Se permitió que la mezcla enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y bajo enfriamiento con hielo durante 0,5 horas. Los cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales húmedos se lavaron con acetato de etilo (60 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (8,8 g, rendimiento del 60%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,51 (s, 2H).

25 espectrometría de masas de alta resolución (FAB) (C₁₃H₁₀N₂O₂S)

Calculado 257,0835 [M-H]⁻

Hallado 257,0390 [M-H]⁻

Ejemplo 26 (Referencia)

4-(2-fluorofenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

30 [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (3,00 g, 14,8 mmol) y THF (30 ml) se pesaron, se dispusieron en un matraz de 50 ml y se disolvieron. La mezcla fue purgada con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (1,20 g, correspondientes a 2 mol% en base al Pd), y se lavó con THF (5 ml). A continuación, la mezcla se purgó con hidrógeno, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas (se realizó reducción catalítica hasta que el material de partida fue menor del 2%). El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó con THF (15 ml), y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener un producto crudo (3,32 g) del compuesto del enunciado. De éste, se suspendieron 2,44 g en acetato de etilo (5 ml)/n-hexano (5 ml), y la suspensión fue agitada durante 0,5 horas. La suspensión se filtró mediante succión, se lavó con acetato de etilo (2 ml)/n-hexano (2 ml), y se secó bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,47 g, rendimiento del 65,9%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,66 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,37 (m, 2H), 6,79 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H)

análisis elemental (C₁₁H₉N₂O_F)

Calculado: C: 64,70, H: 4,44, N: 13,72, O: 7,84, F: 9,30

5 Hallado: C: 64,78, H: 4,43, N: 13,66.

punto de fusión 119,5-122,5 °C

Ejemplo 27 (Referencia)

4-naftalen-2-ilo-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

10 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando (2-naftalen-2-ilo-2-oxoetil)propanodinitrilo (700 mg), y se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 ml) al concentrado, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los cristales se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con acetato de etilo (2 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del enunciado (617 mg, rendimiento del 61,2%).

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,91 (s, 14/10H), 3,98 (s, 6/10H), 6,40 (brd, J = 11,0 Hz, 14/10H), 6,55 (brd, J = 11,2 Hz, 6/10 H), 6,91 (t, J = 11,0 Hz, 7/10H), 7,03 (t, J = 11,2 Hz, 3/10H), 7,57-7,67 (m, 20/10H), 7,91-8,00 (m, 30/10H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 10/10H), 8,68 (brs, 10/10H).

análisis elemental (C₁₅H₁₂N₂O)

Calculado: C: 76,25, H: 5,12, N: 11,86, O: 6,77

Hallado: C: 76,13, H: 5,19, N: 11,77.

20 punto de fusión 154,0-157,0 °C

Ejemplo 28 (Referencia)

4-(4-metoxifenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

25 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando [2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,00 g) para obtener el compuesto del enunciado (6,14 g). Se añadió acetato de etilo (3 ml) a 0,95 g del mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Los cristales se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con acetato de etilo (2 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del enunciado más purificado (0,24 g).

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,67 (s, 12/7H), 3,73 (s, 2/7H), 3,82 (s, 21/7H), 6,36 (brd, J = 11,0 Hz, 12/7H), 6,45 (brd, J = 11,0 Hz, 2/7H), 6,80 (t, J = 11,0 Hz, 6/7H), 6,94 (t, J = 11,0 Hz, 1/7H), 7,00-7,05 (m, 14/7H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 14/7H).

análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O₂)

Calculado: C: 66,65, H: 5,59, N: 12,96, O: 14,79

Hallado: C: 66,61, H: 5,44, N: 13,09.

punto de fusión 133,5-134,5 °C

35 Ejemplo 29 (Referencia)

4-(4-metilfenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

40 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando [2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (980 mg) para obtener el compuesto del enunciado (867 mg, rendimiento del 87,6%). Se añadió a la misma acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con acetato de etilo (2 ml), y se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del enunciado más purificado (345 mg).

45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,35 (s, 12/4H), 3,70 (s, 6/4H), 3,76 (s, 2/4H), 6,31 (brd, J = 11,1 Hz, 6/4H), 6,45 (brd, J = 11,1 Hz, 2/4H), 6,81 (t, J = 11,1 Hz, 3/4H), 6,94 (t, J = 11,1 Hz, 1/4H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 8/4H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 8/4H).

análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O)

Calculado: C: 71,98, H: 6,04, N: 13,99, O: 7,99

Hallado: C: 71,94, H: 6,08, N: 13,95

punto de fusión 158,0-160,0 °C

5 Ejemplo 30 (Referencia)

4-(2-metilfenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil] propanodinitrilo (1,00 g). La solución de THF fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. Se añadió a la misma acetato de etilo (2 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Los cristales se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con acetato de etilo (1 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del enunciado más purificado (498 ml, rendimiento del 49,3%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,39 (s, 15/6H), 2,41 (s, 3/6H), 3,66 (s, 10/6H), 3,73 (s, 2/6H), 6,37 (brd, J = 11,0 Hz, 10/6H), 6,50 (brd, J = 11,0 Hz, 2/6H), 6,82 (t, J = 11,0 Hz, 5/6H), 6,96 (t, J = 11,0 Hz, 1/6H), 7,27-7,34 (m, 12/6H), 7,39-7,44 (m, 6/6H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 5/6H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1/6H).

15 análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O)

Calculado: C: 71,98, H: 6,04, N: 13,99, O: 7,99

Hallado: C: 72,06, H: 6,05, N: 14,00

punto de fusión 111,0-114,0 °C

Ejemplo 31 (Referencia)

20 2-(iminometil)-4-oxo-4-fenilbutanonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 29, y usando (2-oxo-2-(feniletilo) propanodinitrilo (1,82 g) para obtener el compuesto del enunciado (804 mg, rendimiento del 43,7%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,75 (s, 10/8H), 3,81 (s, 6/8), 6,34 (brd, J = 11,0 Hz, 10/8H), 6,47 (d, J = 11,0 Hz, 6/8H), 6,82 (t, J = 11,0 Hz, 5/8H), 6,96 (t, J = 11,0 Hz, 3/8H), 7,48-7,56 (m, 16/8H), 7,59-7,65 (m, 8/8H), 7,94-7,98 (m, 16/8H).

25 análisis elemental (C₁₁H₁₀N₂O)

Calculado: C: 70,95, H: 5,41, N: 15,04, O: 8,59

Hallado: C: 70,97, H: 5,34, N: 15,14

punto de fusión 89,0-90,0 °C

30 Ejemplo 32 (Referencia)

5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

A 4-(4-metilfenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo (217 mg) se añadió THF (1 ml) y ácido acético (0,44 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua. El acetato de etilo se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado a partir del acetato de etilo (1 ml)/n-hexano (7 ml). Los cristales se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con acetato de etilo (0,2 ml)/n-hexano (1,6 ml), y se secaron bajo presión reducida a 45 °C durante 3 horas para obtener el compuesto del enunciado (110 mg, rendimiento del 55,7%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 6,84 (dd, J = 1,6, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1H), 12,13 (brs, 1H).

40 análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

Calculado: C: 79,10, H: 5,53, N: 15,37

Hallado: C: 79,00, H: 5,47, N: 15,50.

punto de fusión 169,0-171,0 °C

Ejemplo 33 (Referencia)

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

5 [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (10,0 g, 49,46 mmol) y THF (95 ml) se pesaron, se dispusieron en un matraz de 200 ml y se disolvieron. La mezcla fue purgada con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (4,0 g, correspondientes a 2 mol% en base a Pd), y lavada con THF (5 ml). A continuación, la mezcla fue purgada con hidrógeno y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. La reducción catalítica se realizó hasta que el material de partida llegó a menos de un 2%. El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó dos veces con THF (20 ml). La solución de THF fue concentrada bajo presión reducida hasta aproximadamente 28 g. Se añadió a la misma ácido acético (20 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C durante 4 horas.

10 Se añadió agua (100 ml) gota a gota a esta mezcla de reacción. Los cristales se dejaron envejecer a temperatura ambiente, se recogieron mediante filtrado por succión, se lavaron con solución acuosa de etanol fría (etanol:agua = 1:4, 20 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (7,38 g).

15 7,00 g del 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo obtenido fueron suspendidos en ácido acético (14 ml), y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtrado por succión, se lavó con solución acuosa de etanol fría (etanol:agua = 1:4, 10 ml), y se secó bajo presión reducida a 50 °C para obtener 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (5,96 g, rendimiento del 68,2%).

Ejemplo 34 (Referencia)

5-naftalen-2-ilo-1H-pirrol-3-carbonitrilo

20 Se disolvió (2-naftalen-2-ilo-2-oxoetil)propanodinitrilo (2,00 g) en THF (50 ml). La mezcla fue purgada con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (1,2 g), y la mezcla se purgó con un gas inerte. A continuación, la mezcla fue purgada con hidrógeno, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se realizó reducción catalítica hasta que el material de partida llegó a ser menos de un 2%. El catalizador fue extraído mediante filtrado, y lavado con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió ácido acético al mismo (30 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se
25 partició. La capa orgánica se lavó con agua, con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera saturada, por este orden. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida para proporcionar un residuo (1,66 g). Ésta fue cuantificada mediante HPLC para obtener el compuesto del enunciado (1,20 g, rendimiento del 65,8%). Éste fue purificado mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/n-hexano) para proporcionar el compuesto del enunciado (858 mg, rendimiento del 46,1%).

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,08 (s, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,76-7,93 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 12,40 (brs, 1H).

punto de fusión 200,5-206,5 °C

Ejemplo 35 (Referencia)

5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

35 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (700 mg). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (493 mg, rendimiento del 75,4%). La purificación mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/n-hexano) proporcionó el compuesto del enunciado (410 mg, rendimiento del 62,7%).

40 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,68 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₃H₁₂N₂O₂)

Calculado: C: 68,41, H: 5,30, N: 12,27, O: 14,02

Hallado: C: 68,44, H: 5,31, N: 12,43

punto de fusión 129,0-130,0 °C

Ejemplo 36 (Referencia)

5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (3,4 g, rendimiento del 87,3%). Éste fue recristalizado a partir de acetato de etilo/n-hexano (1:2) para proporcionar el

compuesto del enunciado (3,1 g, rendimiento del 80,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,95 (d, $J = (8,7 \text{ Hz}, 2\text{H})$), 7,58 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7,62 (d, $J = 0,6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 12,07 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)

5 Calculado: C: 72,71, H: 5,08, N: 14,13, O: 8,07.

Hallado: C: 72,48, H: 5,06, N: 14,11.

punto de fusión 185,0-186,0 °C

Ejemplo 37 (Referencia)

5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

10 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (3,4 g, rendimiento del 73,8%).

Ejemplo 38 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

15 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34, y usando [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (1,00 g) para obtener el compuesto del enunciado (535 mg, rendimiento del 63,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 1,4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 11,98 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$)

20 Calculado: C: 79,10, H: 5,53, N: 15,37

Hallado: C: 78,94, H: 5,55, N: 15,26.

punto de fusión 151,0-152,5 °C

Ejemplo 39 (Referencia)

5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

25 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 34, y usando (2-oxo-2-feniletilo)propanodinitrilo (4,5 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (2,4 g, rendimiento del 58,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,92 (dd, $J = 1,6, 2,3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 12,21 (brs, 1H).

30 análisis elemental ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$)

Calculado: C: 78,55, H: 4,79, N: 16,66

Hallado: C: 78,50, H: 4,78, N: 16,69.

punto de fusión 150,0-151,0 °C

Ejemplo 40 (Referencia)

35 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (1,43 g, rendimiento del 77,8%).

40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,88 (dd, $J = 1,7, 2,2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 3H), 12,20 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{F}$)

Calculado: C: 70,96, H: 3,78, N: 15,04, F: 10,20.

Hallado: C: 70,99, H: 3,74, N: 15,16.

punto de fusión 158,4-159,3 °C

Ejemplo 41 (Referencia)

5 5-(4-clorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (2,2 g, rendimiento del 48,8%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,96 (dd, J = 1,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$)

Calculado: C: 65,20, H: 3,47, N: 13,82, Cl: 17,50.

Hallado: C: 65,45, H: 3,49, N: 13,81.

punto de fusión 174,2-175,1 °C

15 **Ejemplo 42 (Referencia)**

4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando (1-metil-2-oxo-2-feniletilo)propanodinitrilo (1,00 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (624 mg, rendimiento del 71,1%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 4H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 11,88 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$)

Calculado: C: 79,10, H: 5,53; N: 15,37.

Hallado: C: 79,02, H: 5,50; N: 15,42.

25 punto de fusión 130,0-134,5 °C dec.

Ejemplo 43 (Referencia)

4,5-difenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

30 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando (2,2-difeniletíl-2-oxo)propanodinitrilo (1,00 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (556 mg, rendimiento del 45,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,10-7,38 (m, 10H), 7,80 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 12,21 (brs, 1H).

análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$)

Calculado: C: 83,58, H: 4,94, N: 11,47.

Hallado: C: 83,30, H: 5,08, N: 11,33.

35 punto de fusión 163,0-166,0 °C

Ejemplo 44 (Referencia)

5-terc-butil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

40 La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando (3,3-dimetil-2-oxobutilo)propanodinitrilo (1,00 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (682 mg, rendimiento del 75,5%). Éste fue purificado adicionalmente mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del enunciado (0,54 g, rendimiento del 59,4%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,20 (s, 9H), 6,07 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 11,46 (brs, 1H).

análisis elemental (C₉H₁₂N₂)

Calculado: C: 72,94, H: 8,16, N: 18,90.

5 Hallado: C: 72,68, H: 8,24, N: 19,03

punto de fusión 101,5-103,0 °C.

Ejemplo 45 (Referencia)

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

10 Se añadieron N,N-dimetilacetamida (4 ml), [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (500 mg, 2,47 mmol) y trietilamina (5,51 g, 54,41 mmol) en un matraz, y se enfrió con hielo. Se añadió ácido fórmico (2,28 g, 49,46 mmol) gota a gota mientras se prestaba atención a la generación de calor. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se purgó con un gas inerte. Se añadió Pd-C al 5% (N.E. CHEMCAT, 500 mg), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió ácido acético (2 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C durante 1 hora y 10 minutos. El catalizador se extrajo mediante filtración, y se lavó con THF (aproximadamente 5 ml). La cuantificación del filtrado mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (189 mg, rendimiento del 41,0%).

Ejemplo 46 (Referencia)

Metilo 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato

20 Se disolvió metilo-2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato (500 mg, 2,13 mmol) en THF (5 ml), y se añadió Pd/C al 5% (50% húmedo, 200 mg). Bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó con THF. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, se añadió THF (10 ml) y ácido acético (10 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La cuantificación de la mezcla de reacción mediante HPLC confirmó la producción del compuesto del enunciado (249 mg, rendimiento del 53,5%).

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,85 (3H, s), 7,01-7,27 (4H, m), 7,49-7,65 (2H, m), 9,30 (1H, brs).

análisis elemental (C₁₂H₁₀NO₂F)

Calculado: C: 65,75, H: 4,60, N: 6,39, O: 14,59, F: 8,66

Hallado: C: 65,46, H: 4,62, N: 6,36

punto de fusión 152,3-152,7 °C

30 Ejemplo 47 (Referencia)

35 Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), ácido acético (30 ml) y THF (15 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación, se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Ésta se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas. La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (654 mg, rendimiento del 35,6%).

Ejemplo 48 (Referencia)

40 Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), ácido acético (22 ml) y THF (22 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua y se añadieron, y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Ésta se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante alrededor de 9 horas. La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (831 mg, rendimiento del 45,2%).

Ejemplo 49 (Referencia)

45 Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), ácido acético (6 ml) y THF (22 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Ésta se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante alrededor de 9 horas. La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (682 mg, rendimiento del 37,1%).

Ejemplo 50 (Referencia)

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y formato de amonio (3,2 g) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación, se añadió Pd-C al 5% (600 mg), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora, y a una temperatura externa de 50 °C durante alrededor de 2 horas. El catalizador fue extraído mediante filtrado, y el filtrado fue cuantificado mediante HPLC para proporcionar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0,089 g, rendimiento del 9,70%).

Ejemplo 51 (Referencia)

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol) y ácido fórmico (6 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Se añadió Pd-C al 5% (600 mg), y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C durante alrededor de 5 horas (trietilamina (0,2 ml), ácido fórmico (3 ml) y Pd-C al 5% (600 mg) fueron añadidos durante la reacción). El catalizador fue extraído mediante filtrado, y el filtrado fue cuantificado mediante HPLC para dar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (230 mg, rendimiento del 24,9%).

Ejemplo 52 (Referencia)

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), ácido acético (22 ml) y THF (22 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación, se pesaron níquel Raney (1 ml) y agua (2 ml) y se añadieron, y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Ésta se hizo reaccionar a 45-50 °C durante alrededor de 5 horas. La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (718 mg, rendimiento del 38,6%) y 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (277 mg, rendimiento del 14,8%).

Ejemplo 53 (Referencia)

2,2'-disulfanodilbis[5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo]

A una lechada de [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 y metanol, se añadieron ácido tioacético (66,6 ml, 932 mmol), trietilamina (13,0 ml, 93,2 mmol) y dimetil sulfóxido (8,59 ml, 121 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo a la temperatura interna de alrededor de 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción fue enfriada gradualmente hasta 30 °C o menos, enfriada adicionalmente hasta una temperatura interna de 5±5 °C y agitada durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con etanol frío (62,5 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (56,4 g, rendimiento del 57%) en forma de cristales amarillos.

punto de fusión 248,0-249,0 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,7 (s, 2H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 6H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H).

análisis elemental (C₂₄H₁₈N₄S₂)

Calculado: C, 67,58; H, 4,25; N, 13,13; S, 15,03.

Hallado: C, 67,40; H, 4,20; N, 13,04; S, 14,92.

LC-MS: 426 [M⁺]

Ejemplo 54 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se añadieron níquel Raney (139 g), N,N-dimetilformamida (300 ml) y morfolina (15,5 ml, 178 mmol) en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla se agitó bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40 °C o menos, se añadió lentamente una solución de 2,2'-disulfanodilbis[5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo] (50g, 117 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), gota a gota. El embudo de goteo se lavó con N,N-dimetilformamida (50 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo a una temperatura interna de 100-110 °C durante 1,5 horas. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo mediante filtrado el níquel Raney, y el residuo se lavó con acetato de etilo (150 ml). Acetato de etilo (350 ml) y salmuera al 10% (750 ml) se añadieron al filtrado para extracción y repartición. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (250 ml, 125 ml, 125 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 l) y se concentraron a aproximadamente la mitad de la cantidad bajo presión reducida. Se añadió etanol (250 ml) al concentrado, y la mezcla fue concentrada a aproximadamente 241 g. Esta operación se repitió 3 veces. Se añadió agua (250 ml) mientras se agitaba el concentrado con calentamiento a 75-85 °C, y la mezcla fue agitada adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió gradualmente hasta no más de 30 °C, se enfrió adicionalmente hasta la temperatura interna de 5±5 °C, y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla fría de etanol (37,5 ml) y agua (37,5 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se

logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (35,5 g, rendimiento del 83%).

punto de fusión 151-152 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 6,61 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 11,98 (brs, 1H).

5 análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

Calculado: C, 79,09; H, 5,52; N, 15,37.

Hallado: C, 78,94; H, 5,55; N, 15,26.

Ejemplo 55 (Referencia)

S-[3-ciano-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-ilo]bencenocarbonitrilo

10 Se mezclaron [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (10 g, 50,4 mmol), ácido tiobenzoico (11,2 g, 81,0 mmol), trietilamina (508 mg, 5,04 mmol) y metanol (100 ml), y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a alrededor de 35 °C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y a alrededor de 10 °C durante alrededor de 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla de metanol (24 ml) y agua (6 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (14,4 g, rendimiento del 90%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,78-7,80 (m, 1H), 8,02-8,05 (m, 2H), 12,6 (brs, 1H)

Ejemplo 56 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

20 Se añadieron níquel Raney (73 g), N,N-dimetilformamida (150 ml) y morfolina (13,0 ml, 149 mmol) en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla fue agitada bajo corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40 °C o inferior, se añadió lentamente una solución de S-[3-ciano-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-ilo]bencenocarbonitrilo (31,6 g, 99,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (130 ml), gota a gota. El embudo de goteo se lavó con N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo a la temperatura interna de 100-110 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el níquel Raney se extrajo mediante filtrado, y el residuo fue lavado con acetato de etilo (210 ml). Se añadieron acetato de etilo (210 ml) y salmuera al 10% (750 ml) al filtrado para su extracción y repartición. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (150 ml, 75 ml, 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (210 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se añadió etanol (212 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a alrededor de 204 g. Esta operación se repitió 3 veces. Se añadió agua (210 ml) mientras se agitaba el concentrado con calentamiento a 75-85 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió gradualmente hasta no más de 30 °C, se enfrió adicionalmente hasta una temperatura interna de 5±5 °C, y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla fría de etanol (4,5 ml) y agua (10,5 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (14,1 g, rendimiento del 78%).

Ejemplo 57 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

40 5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (35,0 g, 192 mmol), acetonitrilo (131 ml), 4-N,N-dimetilaminopiridina (4,69 g, 38,4 mmol) y diisopropiletilamina (269 mmol, 46,1 ml) se añadieron en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40 °C o inferior, se añadió lentamente, gota a gota, una solución de 3-piridiniosulfonilo cloruro (40,9 g, 230 mmol) en acetonitrilo (37 ml), el embudo de goteo se lavó con acetonitrilo (7 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió agua del grifo (87,5 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió HCl 0,5 N gota a gota para ajustar el pH en 4,5, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla de acetonitrilo (21,2 ml) y agua (21,2 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (54,8 g, rendimiento del 90%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60-7,56 (br, 1H), 7,38-7,18 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 1,82 (s, 3H).

Ejemplo 58 (Referencia)

Hidrocloreto de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído.

Se añadieron 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (123,6 mmol, 40,0 g), tetrahidrofurano (160 ml), ácido acético (240 ml), agua (240 ml) y níquel Raney (32,0 g) en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla se hizo reaccionar bajo hidrógeno ligeramente a presión a 17-25 °C durante 9 horas. Tras la terminación de la reacción, el catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml), ácido acético (22,5 ml) y agua (22,5 ml). El filtrado fue extraído con acetato de etilo (400 ml) y agua del grifo (400 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua del grifo (200 ml), y se particionó. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 60 g, se añadió acetato de etilo (200 ml) al concentrado, y la mezcla fue concentrada de nuevo bajo presión reducida a aproximadamente 60 g. Esta operación se realizó dos veces en total. Se añadió acetato de etilo (300 ml) para ajustar la cantidad de líquido a aproximadamente 330 g. A la solución de acetato de etilo se añadió lentamente, gota a gota, solución de acetato de etilo/ácido clorhídrico 4 N (62 ml, 247 mmol) a 25-35 °C. Tras la terminación de la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a una temperatura interna de 50-55 °C durante 1 hora. La suspensión fue enfriada a 20-30 °C, y agitada a la misma temperatura durante 1 hora, y después a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con acetato de etilo (80 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (38 g, rendimiento del 85%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74 (s, 3H), 6,58 (d, J = 1,58 Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,11-7,25 (m, 2H), 7,38 (td, J = 7,57, 1,26 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,20, 4,73 Hz, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 8,47 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,58 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 4,73, 1,58 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 1H no se detectó.

Ejemplo 59 (Referencia)

N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina fumarato

Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron solución de metilamina metanol al 40% 21,2 ml, 207 mmol) y metanol (60 ml) en un matraz de cuatro bocas, y se añadió una solución de hidrocloreto de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (30 g, 82,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (90 ml), gota a gota, a 30 °C o menos. La mezcla se agitó a alrededor de 25 °C durante 1 hora, se añadió Na₂CO₃ (8,76 g, 82,7 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla se enfrió con hielo hasta 0-5 °C, se añadió lentamente, gota a gota, una solución de borohidruro de sodio (1,56 g, 41,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), a 10 °C o menos. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 2 N (200 ml) gota a gota a 15 °C o menos para ajustar el pH a 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y amoníaco acuoso al 12,5% (180 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se particionó. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (180 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera al 5% (180 ml) y se particionaron. La capa orgánica se concentró a 40 g, se añadió acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. Esta operación se realizó dos veces, y la mezcla se concentró a una cantidad total de 165 g, se añadió N,N-dimetilformamida (150 ml) al residuo concentrado, y la mezcla se calentó a la temperatura interna de 50-60 °C. Se añadió ácido fumárico 9,6 g, 82,7 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura interna de 50-60 °C durante 30 minutos, se dejó enfriar y se agitó a 20-30 °C durante 1 hora, y se agitó aún más a 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla fría de N,N-dimetilformamida (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para obtener el compuesto del enunciado en forma de un producto crudo (24,5 g, rendimiento del 65%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,88-8,86 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1H no detectado.

análisis elemental (C₂₂H₂₃N₃O₆S)

Calculado: C, 57,76; H, 5,07; N, 9,18; S, 7,01; O, 20,98.

Hallado: C, 57,87; H, 5,03; N, 9,24; S, 7,00.

Un producto crudo (100 g) de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo] metanamina fumarato y metanol hidratado al 10% (900 ml), se agregaron en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla se disolvió mediante calentamiento. El material insoluble se extrajo mediante filtrado, y se lavó con metanol hidratado al 10% (100 ml). El filtrado se calentó de nuevo hasta la temperatura de reflujo, y se agitó durante 30 minutos. Tras enfriamiento a 40-45 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, a temperatura ambiente durante 16 horas, y además a 10 °C o menos durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con metanol hidratado al 50% frío (100 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (72 g, rendimiento del 72%).

Ejemplo 60 (Referencia)

S-[3-ciano-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-ilo]bencenocarbonitrilo

Se mezclaron [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (30 g, 151,3 mmol), ácido tiobenzoico (28,5 ml, 243 mmol), trietilamina (2,1 ml, 15,1 mmol) y metanol (300 ml), y se agitaron a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 4 horas. Se añadió agua (30 ml) a aproximadamente 36 °C, y la mezcla fue agitada a aproximadamente 10 °C durante alrededor de 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla de metanol (72 ml) y agua (18 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (44,2 g, rendimiento del 91,7%).

Ejemplo 61 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se mezclaron níquel Raney (92 g), agua (100 ml), N,N-dimetilacetamida (200 ml) y morfolina (16,4 ml, 187,1 mmol). Se añadió una solución de S-[3-ciano-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-ilo]bencenocarbonitrilo (40,0 g, 125,6 mmol) en N,N-dimetilacetamida (200 ml), gota a gota, a la mezcla a temperatura ambiente. Tras agitar a alrededor de 100 °C durante aproximadamente 3 horas, la mezcla se enfrió a 30 °C bajo una corriente de nitrógeno. El níquel Raney se extrajo mediante filtrado y se añadió acetato de etilo (400 ml) al filtrado. La mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio al 10% (646 ml) y con agua (580 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida a alrededor de una quinta parte, se añadió etanol (141 ml), y la mezcla se concentró a alrededor de 134 ml. Se añadió agua (188 ml) gota a gota a aproximadamente 80 °C, y la mezcla fue agitada a aproximadamente 5 °C durante alrededor de 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una mezcla de etanol (35 ml) y agua (47 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (20,9 g, rendimiento del 87,1%).

Ejemplo 62 (Referencia)

5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (18,0 g, 98,8 mmol), acetonitrilo (67 ml), diisopropiltilamina (23,7 ml, 138 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,41 g, 19,7 mmol) se mezclaron. Se añadió una solución de 3-piridinosulfonilo cloruro (21,3 g, 118 mmol) en acetonitrilo (23 ml), gota a gota, a aproximadamente 30 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante alrededor de 3 horas, se añadió agua (50 ml) gota a gota, y se añadió ácido clorhídrico 0,5 N gota a gota para ajustar el pH a 4. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una mezcla de acetonitrilo (11 ml) y agua (11 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (25,8 g, rendimiento del 80,7%).

Ejemplo 63 (Referencia)

Hidroclicloruro de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehido.

Bajo una corriente de nitrógeno, se mezclaron agua (60 ml), ácido acético (60 ml), tetrahidrofurano (40 ml), 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (10,0 g) y níquel Raney (8 g). La mezcla fue agitada a aproximadamente 25 °C y una presión de hidrógeno interna de 0,001 – 0,008 MPa durante alrededor de 10 horas. Tras la terminación de la reacción, el níquel Raney se extrajo mediante filtrado, y se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano (3,8 ml), ácido acético (5,6 ml) y agua (5,6 ml). Al filtrado y los productos de lavado, se añadió acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) para la partición, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 83 g. Se añadió solución de acetato de etilo/ácido clorhídrico 4 N (15 ml) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a alrededor de 50 °C durante alrededor de 1 hora, y a aproximadamente 10 °C durante alrededor de 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con acetato de etilo (20 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (9,5 g, rendimiento del 85%).

Ejemplo 64 (Referencia)

45 N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina fumarato

Hidroclicloruro de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehido (20,0 g, 55,1 mmol), acetato de etilo (200 ml) y agua (60 ml) se mezclaron y particionaron. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. Se añadió N,N-dimetilacetamida (60 ml), y se añadió una mezcla de solución de metilamina metanol al 40% (14,3 ml) y metanol (120 ml), gota a gota, a alrededor de 10 °C. Se añadió una mezcla de borohidruro de sodio (834 mg) y N,N-dimetilacetamida (20 ml), gota a gota, a aproximadamente -2 °C. Se añadió ácido clorhídrico 4 N, gota a gota, a alrededor de 3 °C para ajustar el pH en torno a 2. Se añadieron acetato de etilo (240 ml), agua (190 ml) y amoniaco acuoso al 25% (80 ml) para la partición, y la capa orgánica fue lavada con salmuera al 5% (110 ml) y agua (104 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida, se añadieron N,N-dimetilformamida (40 ml) y ácido fumárico (6,40 g), y la mezcla fue agitada a aproximadamente 60 °C durante alrededor de 3 horas. Se añadió

acetato de etilo (80 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a aproximadamente 5 °C durante alrededor de 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con acetato de etilo (120 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado como un producto crudo (16,7 g, rendimiento del 65,7%).

- 5 A un producto crudo (15,0 g) del compuesto del enunciado, se añadió metanol hidratado al 20% (120 ml), y la mezcla se disolvió mediante calentamiento. Se añadió carbón activado, y la mezcla fue agitada a alrededor de 60 °C durante alrededor de 10 minutos. El carbón activado se extrajo mediante filtrado, y se añadió agua purificada (200 ml) a aproximadamente 30 °C. Tras agitación durante alrededor de 2 horas, la mezcla fue agitada a aproximadamente 10 °C durante alrededor de 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con metanol hidratado al 50% (60 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida, y los cristales secos fueron pulverizados para obtener el compuesto del enunciado (13,0 g, rendimiento del 86,7%).
- 10

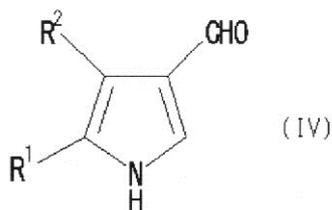
Aplicabilidad industrial

El compuesto (VIII) de sulfonilpirrol obtenido mediante el método de la presente invención, es útil como inhibidor de secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones).

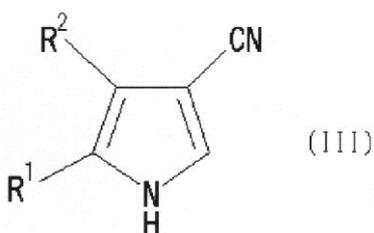
15

REIVINDICACIONES

1.- Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula

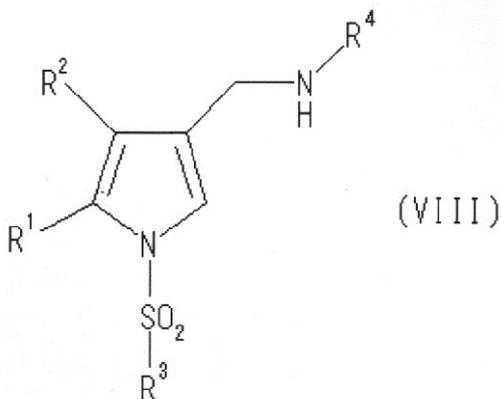


5 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal de los mismos, que comprende reducir un compuesto representado por la fórmula



10 en donde cada símbolo es según se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, e hidrolizar el producto reducido.

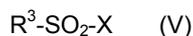
2.- Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula



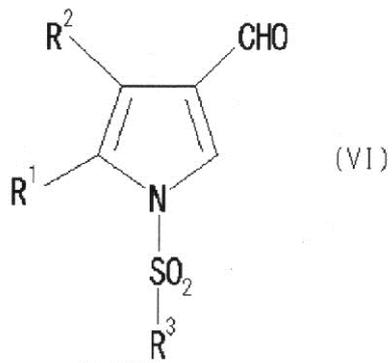
15 en donde R¹ y R² son según se han definido en la reivindicación 1, R³ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo, o una sal del mismo, que comprende:

(I) el método según la reivindicación 1, y que comprende además,

(II) hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto representado por la fórmula

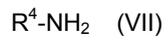


20 en donde R³ es según se ha definido anteriormente y X es un grupo lábil, o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es según se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y

(III) hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto representado por la fórmula



- 5 en donde R^4 es según se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, en presencia de un agente reductor.