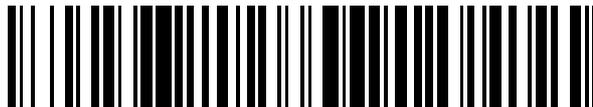


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 931**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010** E 14152159 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** EP 2765130

54 Título: **Intermedios para uso en un procedimiento para producir compuestos de pirrol**

30 Prioridad:

25.02.2009 JP 2009042975

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

07.11.2017

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:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 931 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

Intermedios para uso en un procedimiento para producir compuestos de pirrol

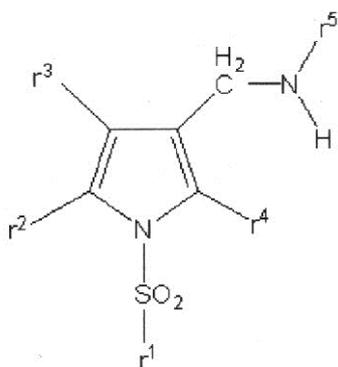
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo intermedio que es útil en un método de producción de un compuesto de pirrol útil como producto farmacéutico, en particular un inhibidor de la secreción de ácido.

Antecedentes de la invención

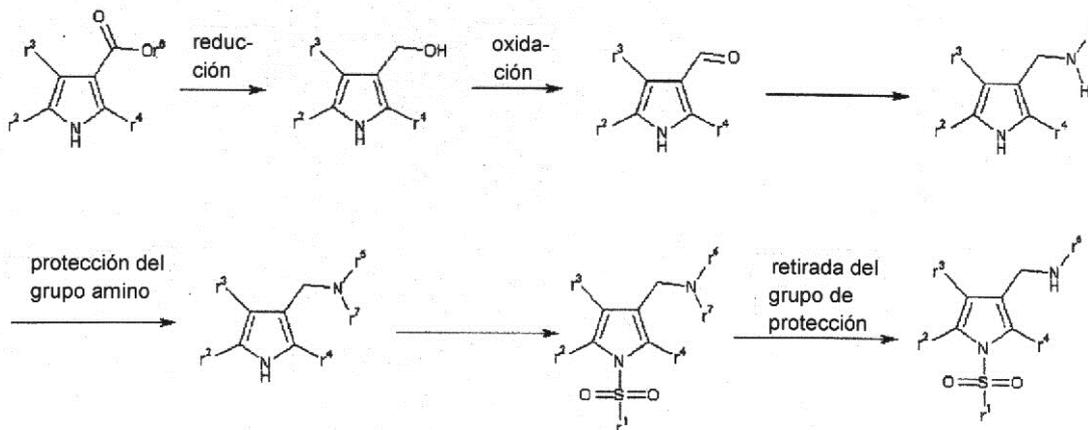
Un compuesto de pirrol que tiene un grupo sulfonilo sustituido en la posición 1 (de aquí en adelante denominado compuesto de sulfonilpirrol), es útil como inhibidor de la secreción de ácido (inhibidor de la bomba de protones), un fármaco terapéutico para una enfermedad neoplásica o una enfermedad autoinmune (documentos de patente 1-3).

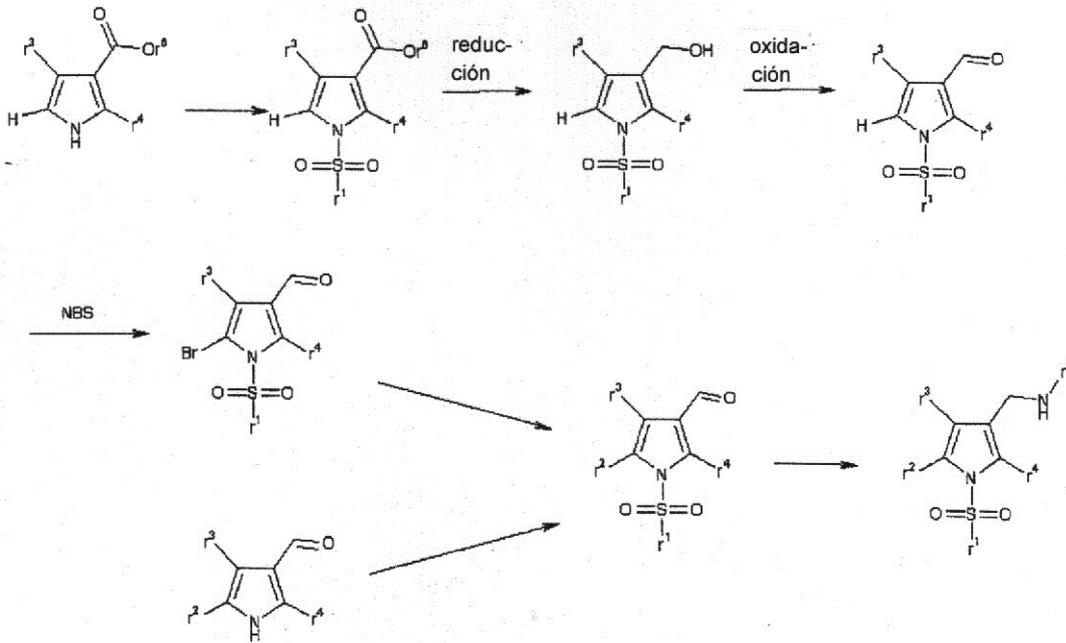
10 Por ejemplo, el documento de patente 2 describe, como compuesto que tiene actividad supresora de la secreción de ácido, un compuesto representado por la fórmula:



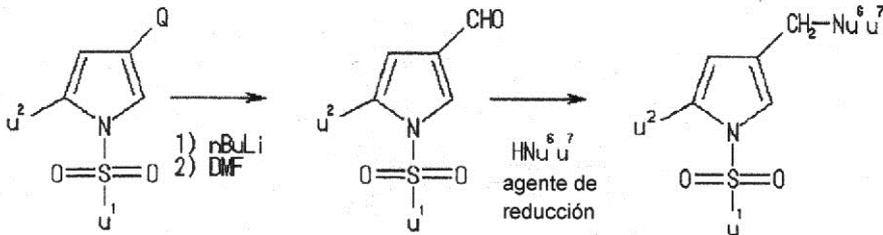
15 en la que r^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, en el que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo posee opcionalmente sustituyente(s), r^2 es un grupo arilo de C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, r^3 y r^4 son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, o uno de r^3 y r^4 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 r^5 es un grupo alquilo, o una de sus sales.

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





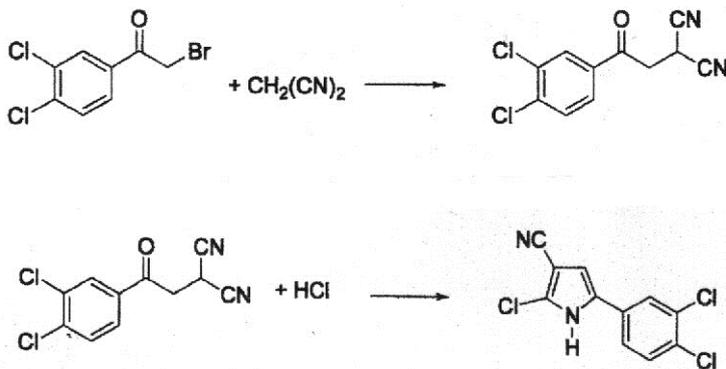
El documento de patente 3 describe el método de producción siguiente de un compuesto de sulfonilpirrol:



en la que Q es cloro, bromo o yodo.

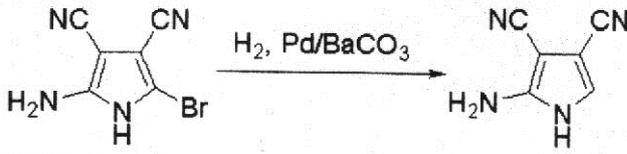
- 5 Por otra parte, se conoce el método siguiente como método de producción de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol.

Documento de patente 4

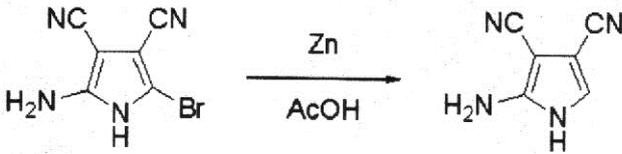


- 10 Como método para la producción de un compuesto de 3-cianopirrol a partir de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

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

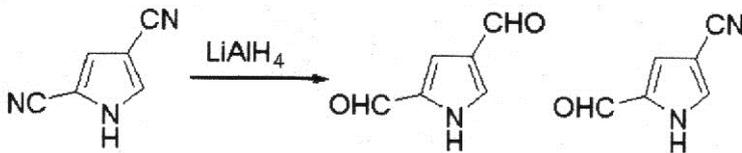
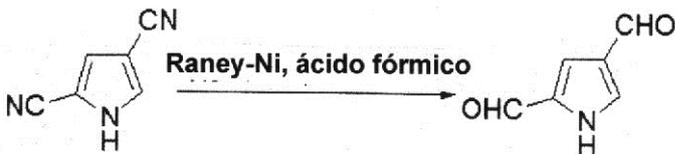


Documento no de patente 3

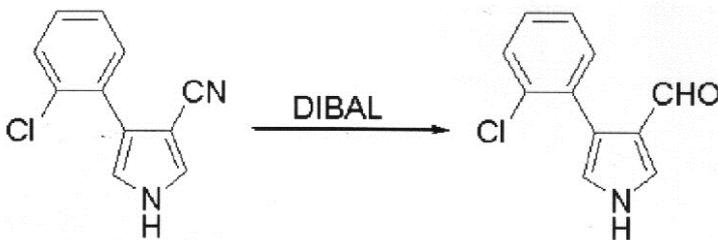


- 5 Como método para la producción de un compuesto de 3-formilpirrol a partir de un compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

Documento no de patente 4



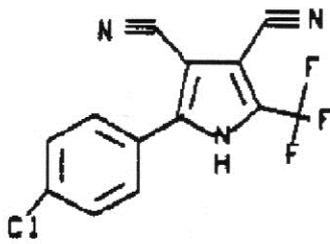
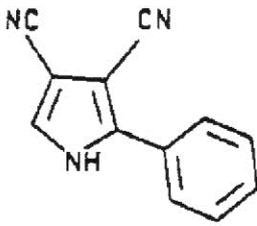
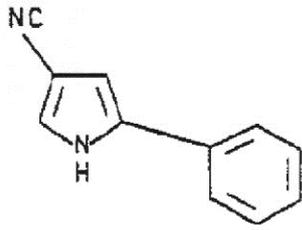
Documento de patente 5



10

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

Documento de patente 6



Documento de patente 7

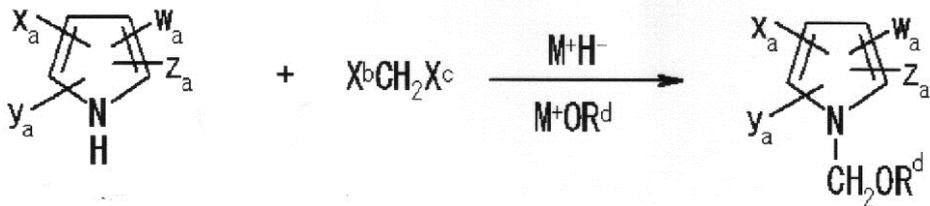
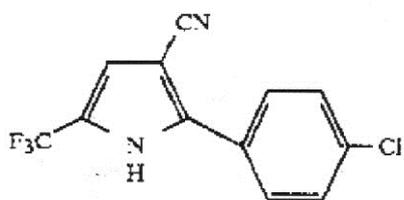
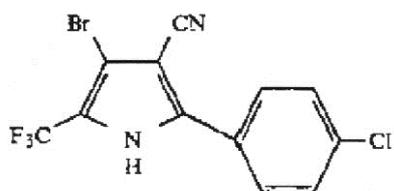


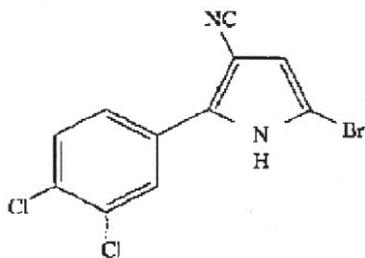
Tabla 1

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
3-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

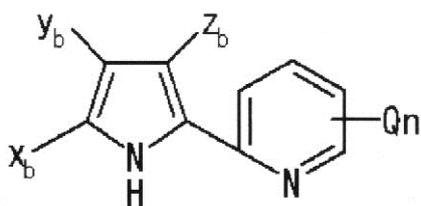
Documento de patente 8



Documento de patente 9



Documento de patente 10



5 Tabla 2

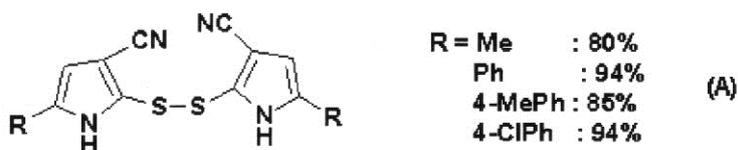
Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-5	3-Cl	H	CN	H
2-6	3-Cl	CH ₃	CN	H
2-7	3-Cl	Cl	CN	H
2-8	3-Cl	Br	CN	H
2-31	3-Cl	H	CN	CH ₃
2-32	3-Cl	H	CN	CHO
2-57	3-Me	H	CN	H
2-58	3-Me	CH ₃	CN	H
2-59	3-Me	Cl	CN	H
2-60	3-Me	Br	CN	H
2-72	3-Me	H	CN	CH ₃
2-73	3-Me	H	CN	CHO
2-92	3-ciclopropilo	H	CN	H
2-93	3-ciclopropilo	CH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

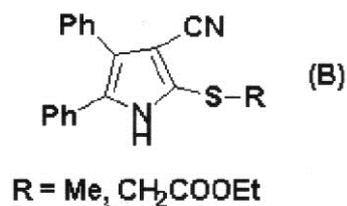
Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-128	5-ciclopropilo	H	CN	H
2-129	5-ciclopropilo	CH ₃	CN	H
2-130	5-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-131	5-ciclopropilo	Br	CN	H
2-145	5-ciclopropilo	H	CN	CH ₃
2-146	5-ciclopropilo	H	CN	CHO
2-157	5-Et	H	CN	H
2-158	5-Et	CH ₃	CN	H
2-159	5-Et	Cl	CN	H
2-160	5-Et	Br	CN	H
2-175	5-Et	H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

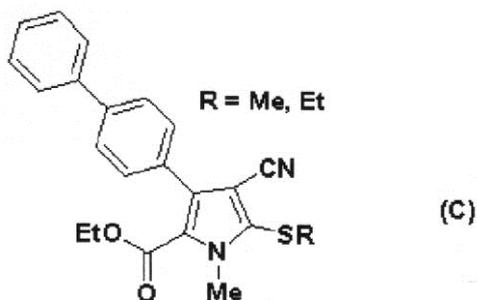
5 Por ejemplo, el documento no de patente 5 describe el derivado (A) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



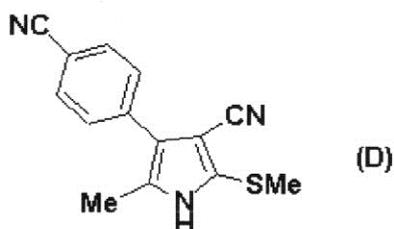
el documento no de patente 6 describe el derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



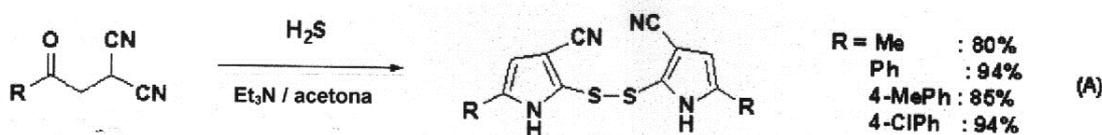
el documento de patente 11 describe el derivado (C) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



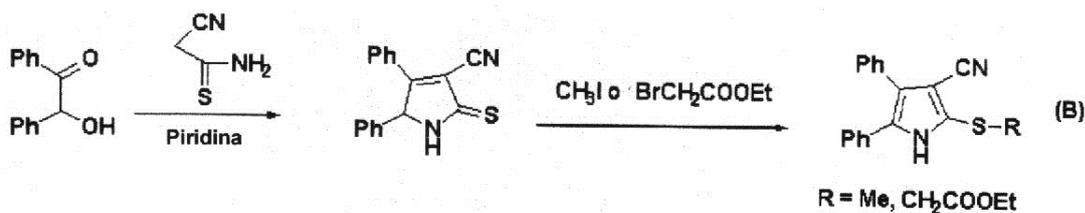
y el documento de patente 12 describe el derivado (D) de 2-mercaptopyrrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



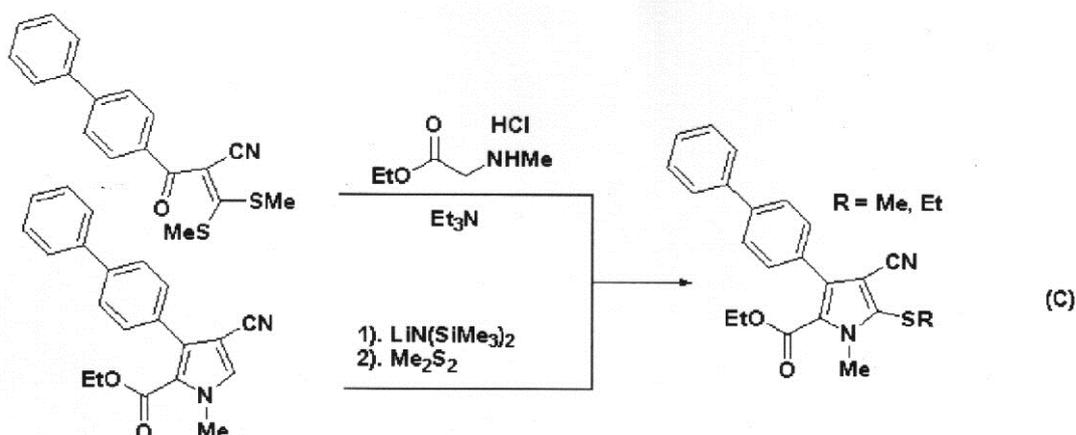
- 5 Como método de síntesis de estos derivados de 2-mercaptopyrrol que tienen un grupo ciano en la posición 3, el documento no de patente 5 describe, como se muestra en el siguiente esquema de reacción, un método de síntesis del derivado (A) de mercaptopyrrol mediante una reacción de un derivado de (2-oxoetil)malononitrilo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



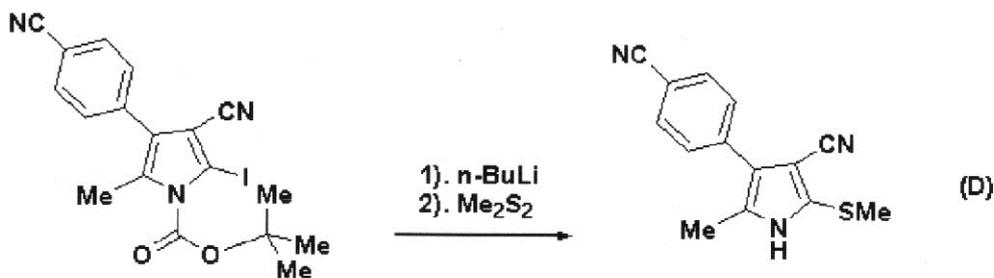
- 10 Adicionalmente, el documento no de patente 6 describe, como se muestra en el esquema de reacción siguiente, un método de síntesis del derivado (B) de 2-mercaptopyrrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil)malononitrilo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



- 15 Además, el documento de patente 11 describe, según se muestra en el siguiente esquema de reacción, un método de síntesis de derivado (C) de 2-mercaptopyrrol 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-mercaptopyrrol obtenido.



Además, el documento de patente 12 describe, como se muestra en el siguiente esquema de reacción, 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. Adicionalmente, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



El documento de patente 13 describe agentes insecticidas de arilpirrol, acaricidas y nematocidas y métodos para su preparación.

El documento de patente 14 describe derivados de N-aminometil-3-fenil-4-cianopirrol, sus composiciones, y sus usos como microbiocidas.

El documento no de patente 7 describe moduladores de receptor de progesterona que contiene pirrol.

El documento no de patente 8 describe 5-fenil-pirrol-3-carboxamidas sustituidas, su síntesis, y su afinidad de unión a receptor de tipo D₂.

Lista de documentos

15 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

20 Documento de patente 5: Patente US núm. 4.904.687

Documento de patente 6: EP-A-358047

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

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

Documento de patente 11: WO 2005/040110

Documento de patente 12: WO2006/064944

Documentos no de patentes

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

5 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

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

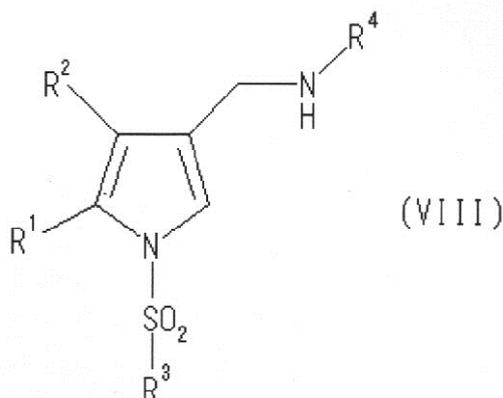
Documento no de patente 6: Tetrahedron, 1991, vol. 47, página 8243

10 **Sumario de la invención**

Se desea un método más eficiente de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como producto farmacéutico. Además, se desea la preparación de un 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 la secreción de ácido, en particular un compuesto representado por la fórmula (VIII):

15



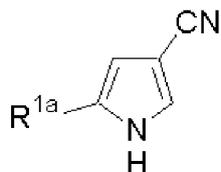
en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R³ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo, o una de sus sales. Como resultado, han encontrado un nuevo intermedio que es útil en un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol, que dio como resultado la finalización de la presente invención.

20

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

25

(1) Un compuesto representado por la fórmula



en la que R^{1a} es un grupo arilo que tiene sustituyente(s), o una de sus sales;

(2) el compuesto según el anteriormente mencionado (1), en el que R^{1a} es un grupo fenilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, o una de sus sales; y

30

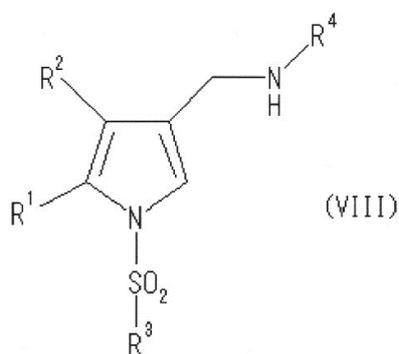
(3) el compuesto según el anteriormente mencionado (1), que es 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

Los ejemplos del "grupo arilo" del "grupo arilo que tiene sustituyentes" para R^{1a} incluyen arilo de C_{1-4} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo, etc.).

5 Los ejemplos del "sustituyente" del grupo arilo incluyen sustituyentes similares a los sustituyentes opcionalmente presentes cuando el "grupo hidrocarbonado" para el mencionado a continuación R^1 es cicloalquilo, arilo o aralquilo. El número de los sustituyentes es de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3.

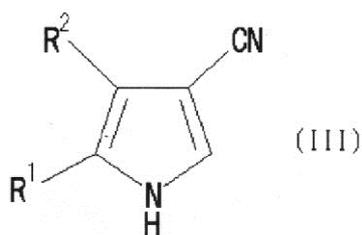
10 Como R^{1a} , es preferible un grupo fenilo que tiene de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o (ii) alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo)

El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde al compuesto representado por la fórmula (III), se puede usar en un método para producir un compuesto representado por la fórmula

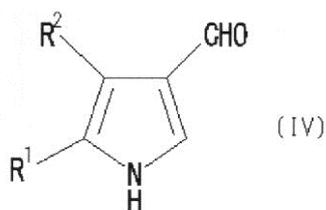


15 en la que R^1 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R^3 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R^4 es un grupo alquilo, o una de sus sales, que comprende:

(I) reducir un compuesto representado por la fórmula



20 en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, e hidrolizar el producto reducido para dar un compuesto representado por la fórmula



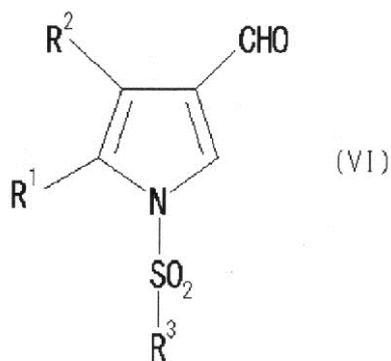
en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales,

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



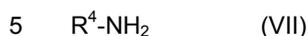
en la que R^3 es como se define anteriormente, y X es un grupo lábil, o una de sus sales, para dar un compuesto

representado por la fórmula



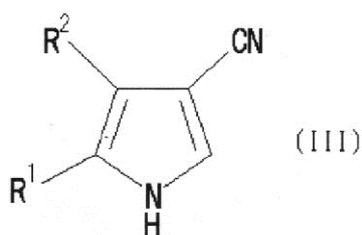
en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, y

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

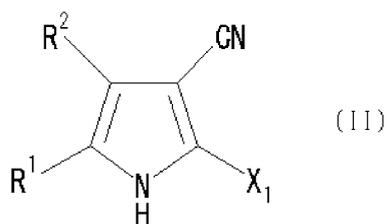


en la que R^4 es como se define anteriormente, o una de sus sales, en presencia de un agente reductor.

El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuando corresponde a un compuesto representado por la fórmula

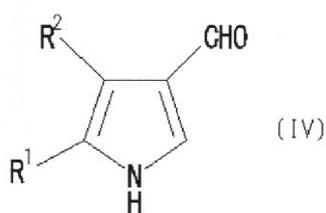


- 10 en la que R^1 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende someter un compuesto representado por la fórmula

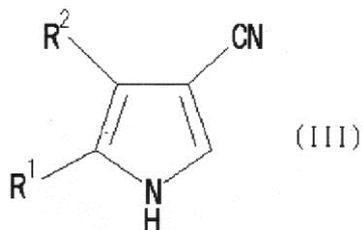


- 15 en la que X_1 es un átomo de halógeno y otros símbolos son como se define anteriormente, o una de sus sales, a deshalogenación, (en la que la deshalogenación se puede realizar en presencia de una base).

El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuando corresponde a un compuesto representado por la fórmula (III), se puede usar en un método para producir un compuesto representado por la fórmula



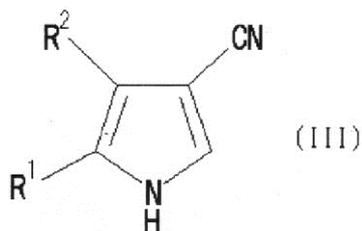
en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, que comprende reducir un compuesto representado por la fórmula



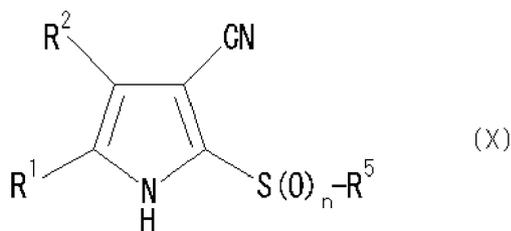
5

en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, e hidrolizar el producto reducido.

El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un método para producir un compuesto representado por la fórmula



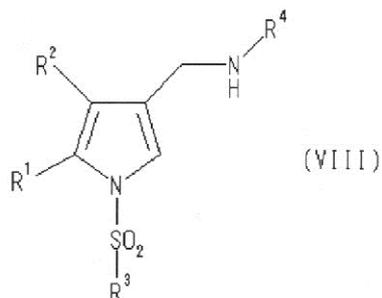
10 en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende someter un compuesto representado por la fórmula



15

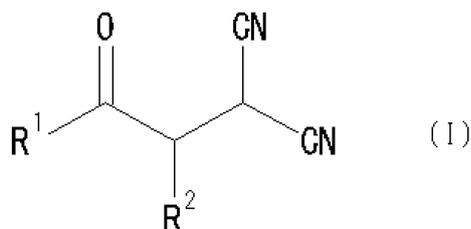
en la que R¹ y R² son como se define anteriormente, R⁵ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo representado por S-R⁶ (R⁶ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido), y n es 0, 1 o 2, o una de sus sales, a una reacción de desulfuración.

20 El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un compuesto representado por la fórmula (III), se puede usar en un método para producir un compuesto representado por la fórmula



5 en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado 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 hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo, o una de sus sales, que comprende

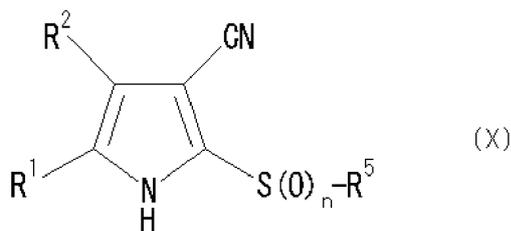
(I) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, con un compuesto representado por la fórmula

10 R⁵S(O)_nH

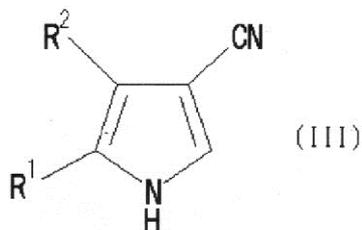
en la que R⁵ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo o un grupo representado por -S-R⁶ (R⁶ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido), y n es 0, 1 o 2, o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula



15

en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales,

(II) someter el compuesto obtenido a una reacción de desulfuración para dar un compuesto representado por la fórmula

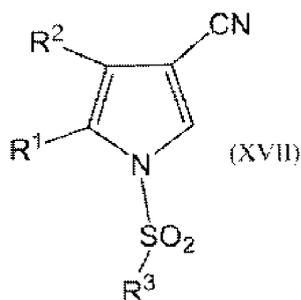


20 en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales,

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

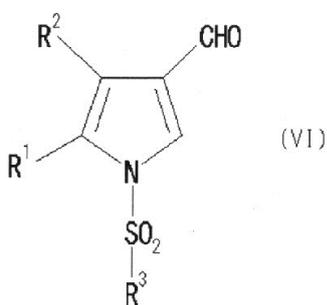


en la que R³ es como se define anteriormente, y X es un grupo lábil, o una de sus sales, para dar un compuesto representado por la fórmula



en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales,

(IV) reducir el compuesto obtenido e hidrolizar el producto reducido para dar un compuesto representado por la fórmula



5

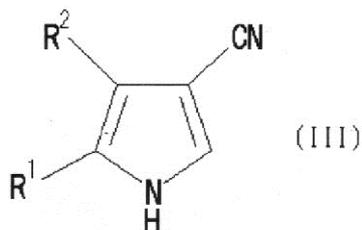
en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, y

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

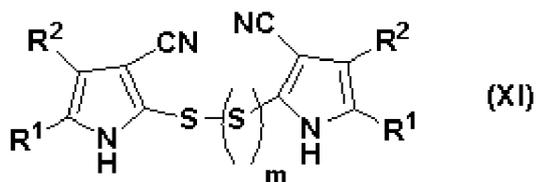
R^4-NH_2 (VII)

en la que R^4 es como se define anteriormente, o una de sus sales.

10 El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un compuesto representado por la fórmula

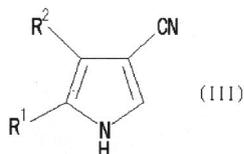


15 en la que R^1 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende someter un compuesto representado por la fórmula

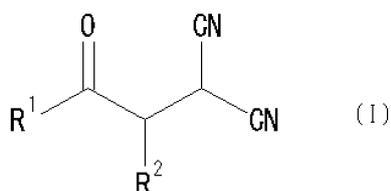


20 en la que m es 0 o 1 y otros símbolos son como se define anteriormente, o una de sus sales, a una reacción de desulfuración.

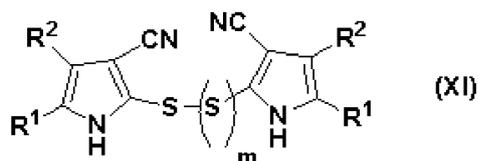
El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un método para producir un compuesto representado por la fórmula



- 5 en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado 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, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula

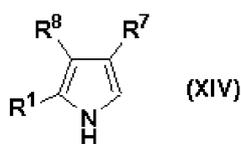


- 10 en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, con un reactivo de azufre para dar un compuesto representado por la fórmula

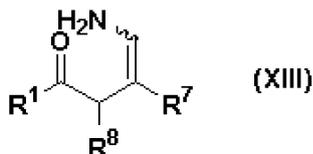


en la que m es 0 o 1, y otros símbolos son como se define anteriormente, o una de sus sales, y someter el compuesto obtenido a una reacción de desulfuración.

- 15 El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un compuesto representado por la fórmula

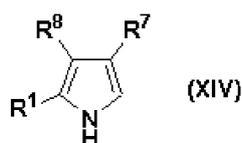


- 20 en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es grupo ciano o un grupo carboxilo opcionalmente sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende ciclar un compuesto representado por la fórmula

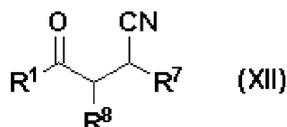


en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales.

- 25 El compuesto del anteriormente mencionado (1), en tanto en cuanto corresponde a un compuesto representado por la fórmula



en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es grupo ciano o un grupo carboxilo opcionalmente sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una de sus sales, se puede producir por un método que comprende reducir un compuesto representado por la fórmula



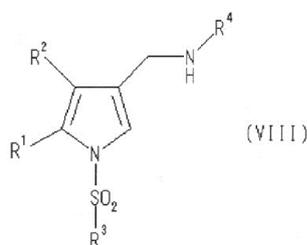
en la que cada símbolo es como se define anteriormente, o una de sus sales, y ciclar el producto reducido.

Efecto de la invención

Según los métodos descritos aquí, dado que se obtiene un compuesto de sulfonilpirrol en una etapa corta comparado con los métodos convencionales, compuesto de sulfonilpirrol se puede producir a bajo coste.

Además, como un método de síntesis del anteriormente mencionado intermedio compuesto de 3-cianopirrol, se hace reaccionar un compuesto de (2-oxoetil)malonitrilo con un compuesto de azufre para dar un compuesto de 2-mercapto-3-cianopirrol, que se somete a continuación a una reacción de desulfuración para dar el compuesto objetivo con un alto rendimiento. Además el 2-mercapto-3-cianopirrol se puede usar como intermedio para un compuesto de 3-cianopirrol.

El compuesto de 3-cianopirrol intermedio de la presente invención se puede usar en un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como inhibidor de la secreción de ácido, particularmente, un compuesto representado por la fórmula (VIII):



en la que R¹ es un grupo hidrocarbonado 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 hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo (de aquí en adelante a veces abreviado como compuesto (VIII)) o una de sus sales, o un método de producción de un producto intermedio para el mismo y similares. El compuesto (VIII) o una de sus sales, muestra un efecto inhibitorio altamente intenso de la bomba de protones. Dado que el compuesto VIII, o una de sus sales, inhibe la actividad de la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) reversiblemente y de una manera inhibitoria antagonista de K⁺ para suprimir consiguientemente la secreción de ácido, se denomina a veces bloqueante de ácido competitivo de potasio: P-CAB o un antagonista de la bomba de ácido (APA). El compuesto (VIII), o una de sus sales, expresa con rapidez acción, y muestra máxima eficacia desde 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 de sus sales 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 esteroides, úlcera debida a estrés postoperatorio, etc.); 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 esteroides. Dado que el compuesto (VIII), o una de sus sales, muestra baja toxicidad y es superior en cuanto a solubilidad en agua, cinética *in vivo* y expresión de eficacia,

es útil como composición farmacéutica. Además, dado que el compuesto (VIII), o una de sus sales, es estable incluso en condiciones ácidas, se puede administrar oralmente en forma de comprimido convencional y similares sin ser formulado en forma de preparación entéricamente revestida. Esto tiene como consecuencia que la preparación de comprimido y similares puede ser más pequeña, lo que es ventajoso debido a que es tragada fácilmente por

5 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 entéricamente revestidas, la expresión de una acción supresora de secreción de ácido gástrico es rápida, y el alivio de síntomas tales como el dolor y similares, es rápido.

Descripción detallada de la invención

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

Los ejemplos del átomo de halógeno para X_1 incluyen cloro, bromo y similares.

15 Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen una cadena o grupo hidrocarbonado cíclico (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo). De estos, se prefiere una cadena o grupo hidrocarbonado cíclico que tenga un número de carbonos de 1 a 16 y similares.

Los ejemplos de "alquilo" incluyen alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butiilo, isobutiilo, sec-butiilo, terc-butiilo, pentilo, hexilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "alquenilo" incluyen alquenilo de C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.) y similares.

20 Los ejemplos de "alquinilo" incluyen alquinilo de C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

25 Los ejemplos de "arilo" incluyen arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "aralquilo" incluyen aralquilo de C_{7-16} (por ejemplo, fenil-alquilo de C_{1-6} tal como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, naftil-alquilo de C_{1-6} , difenil-alquilo de C_{1-4} , etc.) y similares.

30 Cuando el grupo hidrocarbonado anteriormente mencionado es alquilo, alquenilo o alquinilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) 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 de C_{6-14} (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo de C_{7-16} (por

35 ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio de C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) 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 de C_{6-14} (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio de C_{7-16} (por ejemplo, benciltío, fenetiltilio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) (mono-aril de C_{6-14})-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil de C_{7-16})-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil de C_{1-6})-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril de C_{6-14})-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil de C_{7-16})-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo,

40 (20) (alquil de C_{1-6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), (21) (aril de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C_{6-14})-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C_{6-14})-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C_{1-6} -sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril de C_{6-14})-sulfonilamino (por

45 (20) (alquil de C_{1-6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), (21) (aril de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C_{6-14})-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C_{6-14})-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C_{1-6} -sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril de C_{6-14})-sulfonilamino (por

50 (20) (alquil de C_{1-6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), (21) (aril de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C_{6-14})-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C_{6-14})-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C_{1-6} -sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril de C_{6-14})-sulfonilamino (por

55 (20) (alquil de C_{1-6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), (21) (aril de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi de C_{6-14})-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C_{1-6})-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C_{6-14})-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril de C_{6-14})-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C_{6-14})-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C_{1-6} -sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril de C_{6-14})-sulfonilamino (por

ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril de C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril de C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.) que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos 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, etc.) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen de C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo de C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), y similares.

Adicionalmente, cuando el grupo hidrocarbonado mencionado anteriormente es cicloalquilo, arilo o aralquilo, está opcionalmente substituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) substituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxi, (5) alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) 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 de C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquiloxi de C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, feniloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio de C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) 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 de C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio de C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltío, fenoltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) monoalquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril de C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil de C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil de C₁₋₆)amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril de C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil de C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril de C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (24) ariloxi de C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C₁₋₆)carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C₁₋₆)carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C₆₋₁₄)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etc.) 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 de C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C₁₋₆-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), (33) (aril de C₆₋₁₄)-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), (39) (aril de C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril de C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil de C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril de C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.) que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados 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, etc.) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 o 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen de C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo de C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (50) un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (51) un grupo alquenilo de C₂₋₆ (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (52) un

grupo alquinilo de C₂₋₆ (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo), (53) mono-cicloalquilo (C₃₋₇)-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.), y (54) heterocíclico-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 o 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente, 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) y similares, o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico 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 di-oxidado) y similares, con un anillo bencénico; o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico 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 di-oxidado) y similares, preferentemente un grupo formado por condensación del grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con un anillo 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 di-oxidado) y similares.

Específicamente, se usan aziridinilo (por ejemplo, 1- o 2-aziridinilo), azirinilo (por ejemplo, 1- o 2-azirinilo), acetilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-acetilo), azetidínilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-azetidínilo), perhidroazepínilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-perhidroazepínilo), perhidroazocínilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-perhidroazocínilo), 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 el que 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 el que un átomo de nitrógeno está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridil-N-óxido), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo), piridazinilo en el que uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados (por ejemplo, 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-óxido), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), pirimidinilo en el que uno o ambos átomos de nitrógeno están 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 el que 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 y similares.

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

Los ejemplos de "grupo alquilo" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" para R² incluyen grupos alquilo de C₁₋₆ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares.

Como sustituyente que tiene 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, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (6) ariloxi de C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo de C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, feniloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio de C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (10) ariltio de C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio de C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltío, feniltío, difenilmetiltío, 1-naftilmetiltío, 2-naftilmetiltío, 2,2-difeniletiltío, 3-fenilpropiltío, 4-fenilbutiltío, 5-fenilpentiltío, etc.) (12) amino, (13) mono(alquil de C₁₋₆)amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril de C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil de C₇₋₁₆)amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil de C₁₋₆)amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril de C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil de C₇₋₁₆)amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril de C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de C₁₋

6-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi de C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil de C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil de C₁₋₆)carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril de C₆₋₁₄)carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil de C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril de C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil de C₁₋₆-sulfínilo (por ejemplo, metilsulfínilo, etilsulfínilo, etc.), (33) (aril de C₆₋₁₄)-sulfínilo (por ejemplo, fenilsulfínilo, 1-naftilsulfínilo, 2-naftilsulfínilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril de C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril de C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril de C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril de C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (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 o 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos 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 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, etc.), (48) alquilen de C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), y (49) cicloalquilo de C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

El número de sustituyentes es de 1 a 3.

Como "grupo acilo" para R², se puede mencionar un grupo acilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, que se deriva de ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden usar grupos alcanilo de C₁₋₇ (por ejemplo, formilo; alquil de C₁₋₆-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares; etc.), grupos (aril de C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo naftalencarbonilo, etc.), grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), grupos (ariloxi de C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, un grupo fenoxicarbonilo, etc.), grupos (aralquilo de C₇₋₁₉)-carbonilo (por ejemplo, fenilalquilo de C₁₋₄-carbonilo tal como bencilcarbonilo, fenotilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo, benzhidrilcarbonilo, naftil-(alquil de C₁₋₄)carbonilo tal como naftiletilcarbonilo y similares, etc.), grupos (aralquilo de C₇₋₁₉)-oxicarbonilo (por ejemplo, fenil(alquil de C₁₋₄)oxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y similares, etc.), un grupo heterocíclico-carbonilo de 5 o 6 miembros o grupos heterocíclico-carbonilo condensados del mismo (por ejemplo, un grupo heterocíclico-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 y similares; pirazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-pirazolilcarbonilo y similares; imidazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-imidazolilcarbonilo y similares; triazolilcarbonilo tal como 1,2,3-triazol-4-ilcarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilcarbonilo; tetrazolilcarbonilo tal como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilcarbonilo y similares; furilcarbonilo tal como 2- o 3-furilcarbonilo y similares; tienilcarbonilo tal como 2- o 3-tienilcarbonilo y similares; oxazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-oxazolilcarbonilo y similares; isoxazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-isoxazolilcarbonilo y similares; oxadiazolilcarbonilo tal como 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonilo y similares; tiazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo y similares; isotiazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo y similares; tiadiazolilcarbonilo tal como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonilo y similares; pirrolidinilcarbonilo tal como 2- o 3-pirrolidinilcarbonilo y similares; piridilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piridilcarbonilo y similares; piridilcarbonilo en el que el átomo de nitrógeno está oxidado tal como 2-, 3- o 4-piridil-N-oxidocarbonilo; piridazinilcarbonilo tal como 3- o 4-piridazinilcarbonilo; piridazinilcarbonilo en el que 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 el que uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tal como 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-oxidocarbonilo y similares; pirazinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piperidinilcarbonilo; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo tal como 3H-indol-2- o 3-ilcarbonilo; piranilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-piranilcarbonilo; tiopiranilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo; quinolilcarbonilo tal como 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilcarbonilo; isoquinolilcarbonilo; pirido[2,3-d]pirimidinilcarbonilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilcarbonilo); 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-ilcarbonilo); tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilcarbonilo); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilcarbonilo); cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilcarbonilo), un grupo heterocíclico-acetilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un grupo heterocíclico-acetilo 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), 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 alcanilo o un grupo alcoxi-carbonilo, el grupo acilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquiltio (por ejemplo, alquiltio de C₁₋₄ tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio y similares, y similares), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi y similares, y similares), grupos nitro, grupos alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares, y similares), grupos alquilamino (por ejemplo, mono- o di-alquil de C₁₋₆-amino tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-(n-propil)amino, di-(n-butil)amino y similares, y similares), grupos alcoxiimino (por ejemplo, alcoxiimino de C₁₋₆ tal como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexiloxiimino y similares, y similares) o hidroxiiimino.

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

Los ejemplos de “grupo hidroxí opcionalmente sustituido” para R² incluyen hidroxí; alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, trifluorometoxi, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), ariloxi de C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), aralquiloxi de C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), alquil de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (aril de C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), alcoxi de C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), mono(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), di(alquil de C₁₋₆)carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (aril de C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), y similares.

Los ejemplos del “grupo amino opcionalmente sustituido” para R² incluyen amino; mono(alquil de C₁₋₆-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.); mono(aril de C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.); mono(aralquil de C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.); di(alquil de C₁₋₆)-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.); di(aril de C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.); di(aralquil de C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.); formilamino; alquil de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.); (aril de C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.); alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, etc.); (aralquil de C₇₋₁₆)-oxicarbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino, etc.); alquil de C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.); (aril de C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.) y similares.

Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” para R³ incluyen grupos similares al “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” para el R¹ mencionado anteriormente.

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

Los ejemplos de “grupo lábil” para X incluyen átomos de halógeno tal como cloro, bromo y similares, un grupo hidroxí, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo p-nitrobencenosulfoniloxi, un grupo o-nitrobencenosulfoniloxi y similares.

Los ejemplos de “grupo alquilo” para R⁴ incluyen grupos alquilo de C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo

butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc., y similares.

Los ejemplos de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R⁵ incluyen grupos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

5 Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R⁵ incluyen grupos similares al "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

Los ejemplos del "grupo acilo" para R⁵ incluyen grupos similares al "grupo acilo" para el R² mencionado anteriormente.

Los ejemplos de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R⁶ incluyen grupos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

10 Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R⁶ incluyen grupos similares al "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de "grupo carboxilo sustituido" para R⁷ incluyen alcoxi de C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo)

15 Los ejemplos de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R⁸ incluyen grupos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R⁸ incluyen grupos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

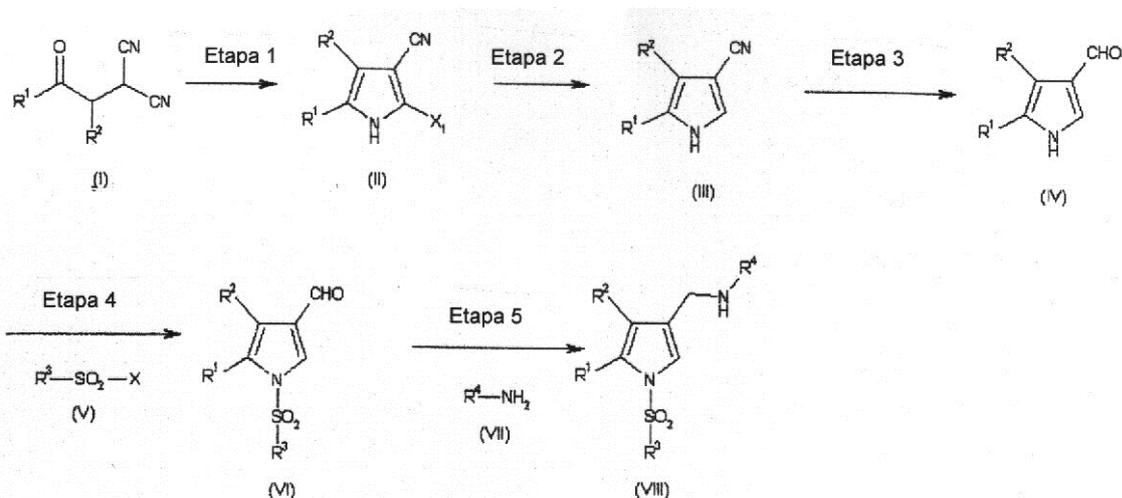
20 Los métodos de producción que implican el compuesto de 3-cianopirrol de la presente invención, en tanto en cuanto el compuesto reivindicado corresponde a los compuestos representados por las fórmulas (III) y (XIV), se ejemplifican con detalle a continuación.

25 Como sales de los compuestos (I)-(XVII) en la reacción se pueden mencionar sal metálica, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Los ejemplos preferibles de sal metálica incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

30 Los ejemplos preferibles de la 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 y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

35 Aunque los compuestos obtenidos en las respectivas etapas se pueden usar para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción o un producto en bruto, se pueden también aislar fácilmente y purificar en la mezcla de reacción por un medio de separación y purificación conocido, tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

40

(Método 1)

en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

Etapa 1

- 5 El compuesto (II) o una de sus sales se pueden producir por ciclación del compuesto (I) o una de sus sales en presencia de haluro de hidrógeno.

Esta reacción se puede realizar según un método descrito en el documento JP-A-6-9554 y similares, o un método análogo al mismo.

- 10 El compuesto (I) o una de sus sales, se puede producir, por ejemplo, según el método descrito en el documento JP-A-6-9554 y similares, o un método análogo al mismo.

Etapa 2

El compuesto (III) o una de sus sales se pueden producir sometiendo el compuesto (II) o una de sus sales a deshalogenación.

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

- 15 La hidrogenación catalítica se puede realizar en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico. Los ejemplos del catalizador metálico incluyen un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio y similares), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney y similares), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono y similares), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono y similares), catalizador de cobalto (por ejemplo, Raney-cobalto y similares) y similares. De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador metálico a usar es de alrededor de 0,001 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,001 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 25 Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del hidrógeno gaseoso, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 30 La deshalogenación se realiza preferentemente 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 y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, aminas aromáticas tal como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tal como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, y similares. Se prefieren las aminas terciarias tales como la diisopropiletilamina y similares. La cantidad de base a usar es de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 35 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 y similares), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de

etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (II).

- 5 La presión de hidrógeno bajo la que se realiza la reacción es generalmente de alrededor de 0 a alrededor de 10 atm, preferentemente de alrededor de 0 a alrededor de 5 atm. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -50°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de -20°C a alrededor de 50°C. El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas.

10 Etapa 3

El compuesto (IV) o una de sus sales se pueden producir mediante reducción del compuesto (III) o una de sus sales, y la hidrólisis del producto reducido.

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

- 15 Los ejemplos del 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 y similares), reactivo de aluminio (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de aluminio, hidruro de aluminio y litio y similares), complejo de borano (por ejemplo, complejo de borano-THF, dimetilsulfuro de borano, borano-piridina y similares), borano de catecol y similares. La cantidad de hidruro metálico a usar es, por ejemplo, de alrededor de 0,2 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,2 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

- 20 La reacción de reducción por hidruro metálico se realiza en general en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, heptano, hexano y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano y similares), y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (III).

La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -100°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de -70°C a alrededor de 50°C. El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 24 horas, preferentemente de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 5 horas.

- 30 La hidrogenación catalítica se puede realizar en presencia de una fuente de hidrógeno y 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 y similares), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney y similares), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono y similares), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono y similares) y similares. De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador metálico a usar es de alrededor de 0,0001 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,001 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III), o de alrededor de 0,1 g a alrededor de 10 g, preferentemente de alrededor de 0,3 g a alrededor de 5 g, por 1 g de compuesto (III).

- 40 Los ejemplos de fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina y similares. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del hidrógeno gaseoso, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en de alrededor de 1 a alrededor de 100 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 50 mol, más preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, por ejemplo, de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

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

- 50 La presión de hidrógeno bajo la cual se realiza la reacción es, generalmente, de alrededor de 0 a alrededor de 10 atm, preferentemente de alrededor de 0 a alrededor de 5 atm. La temperatura de reacción es, generalmente, de alrededor de -50°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de -20°C a alrededor de 50°C. El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 100 horas, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas, por ejemplo, de alrededor de 1 a alrededor de 10 horas.

La hidrólisis se puede realizar en presencia de un ácido o una base. Los ejemplos del ácido incluyen ácido

5 inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico y similares), ácido carboxílico orgánico (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares), ácido sulfónico orgánico (ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares) y similares. La cantidad de ácido a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III). Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. y similares. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

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

15 La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -20°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 50°C. El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas.

20 Etapa 4

Se puede producir el compuesto (VI) o una de sus sales sometiendo el compuesto (IV) o una de sus sales a una reacción con compuesto (V) o una de sus sales.

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

25 Esta reacción se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando avance la reacción, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), nitrilos ácidos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 ml, preferentemente de 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (IV).

35 Esta realización se realiza preferentemente 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, hidrogenocarbonato de sodio y similares, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, aminas aromáticas tal como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, y una de sus mezclas y similares. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

45 La reacción se puede también llevar 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 y similares. La cantidad de éter corona a usar es de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 30 minutos a alrededor de 24 horas, preferentemente de alrededor de 30 minutos a alrededor de 8 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C.

Etapa 5

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

55 Esta reacción se puede realizar según las condiciones de reacción convencionales conocidas como reacción de aminación reductora. Por ejemplo, la reacción se puede realizar según el 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 preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, más preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

5 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 ml, preferentemente de 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).
10

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -50°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de -10°C a alrededor de 50°C.

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

La reducción se puede realizar también mediante hidrogenación catalítica.

20 La hidrogenación catalítica se puede realizar 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 y similares), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney y similares), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono y similares), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono y similares), catalizador de cobalto (por ejemplo, Raney-cobalto y similares) y similares. 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, preferentemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

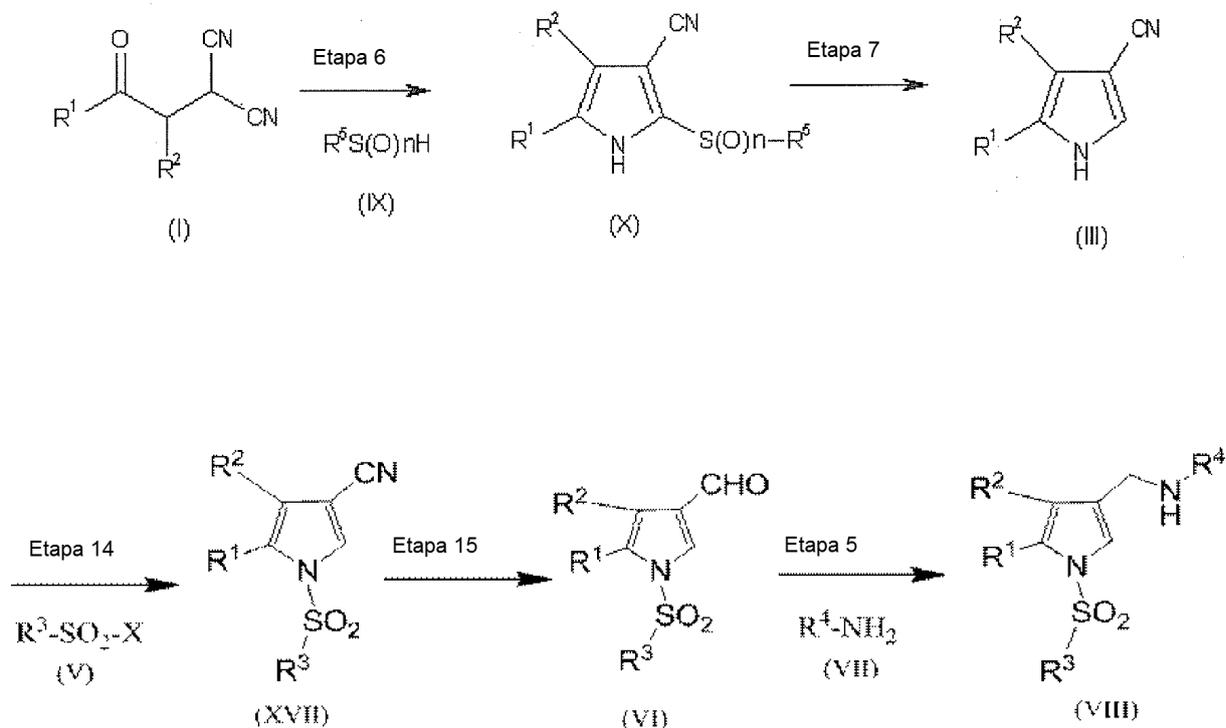
25 Como fuente de hidrógeno, se puede mencionar hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina y similares. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del hidrógeno gaseoso, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en una cantidad de alrededor de 1 a alrededor de 100 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 50 mol, más preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, por ejemplo de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

30 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 y similares), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 100 ml, preferentemente de 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).
35

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,5 a alrededor de 24 horas, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 10 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -50°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de -20°C a alrededor de 50°C.

40

(Método 2)



en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

Etapa 6

- 5 El compuesto (X) o una de sus sales se pueden producir haciendo reaccionar el compuesto (I) o una de sus sales con el compuesto (IX) o una de sus sales.

Como compuesto (IX) o una de sus sales, se pueden usar ácido tiocarboxílico (por ejemplo, ácido tiobenzóico), tiometóxido de sodio, un compuesto de tior representado por R⁵SH (R⁵ es como se define anteriormente) y similares. La cantidad de compuesto (IX) a usar es preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 mol, más preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (I).

- 10

Cuando se usa tiometóxido de sodio como compuesto (IX) o una de sus sales, la reacción se realiza preferentemente en presencia de un ácido. Como ácido, se puede mencionar ácido carboxílico tal como ácido acético y similares, y similares. Se prefiere ácido acético. La cantidad de ácido a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (I).

- 15 Cuando se usa ácido carboxílico o un compuesto de tior como compuesto (IX) o una de sus sales, la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, y similares. Son preferidas aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La cantidad de la base a usar es de alrededor de 0,05 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (I).

- 25 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, son preferibles disolventes tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), cetonas (por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona y similares) y similares y una de sus mezclas de disolventes y similares. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 50 ml, preferentemente de 1 a 20 ml, por 1 g de compuesto (I).

- 30

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 50 horas, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 20 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0°C a alrededor de 150°C, preferentemente de alrededor de 15°C a alrededor de 100°C.

Etapa 7

- 5 El compuesto (III) o una de sus sales se pueden producir sometiendo el compuesto (X) o una de sus sales a una reacción de desulfuración.

La reacción de desulfuración se puede realizar por reacción con metales (por ejemplo, níquel Raney) o reacción con una combinación de borohidruro de sodio y una sal metálica (por ejemplo, cloruro de níquel)

- 10 La reacción de desulfuración se realiza generalmente en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 20 ml, por 1 g de compuesto (X).

- 15 La reacción de desulfuración usando níquel Raney se realiza preferentemente en presencia de una base. Como base, se puede mencionar amina secundaria tal como morfolina y similares. La cantidad de la base a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 ml, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (X).

- 20 El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 50 h, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 20 h. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de 20°C a alrededor de 150°C.

Etapa 14

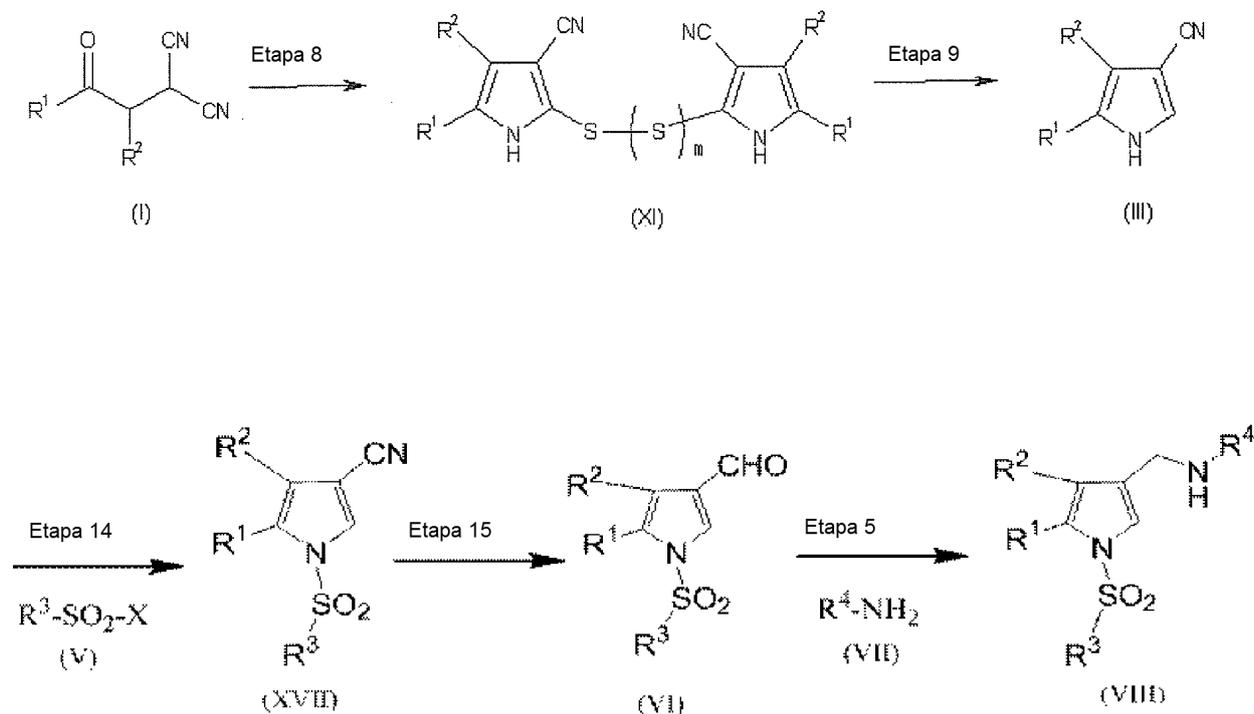
- 25 El compuesto (XVII) o una de sus sales se pueden producir haciendo reaccionar el compuesto (III) o una de sus sales con compuesto (V) o una de sus sales, como en la etapa 4.

Etapa 15

El compuesto (VI) o una de sus sales se pueden producir reduciendo el compuesto (XVII) o una de sus sales, seguido de hidrólisis, como en la etapa 3.

- 30 A continuación, el compuesto (VI) obtenido o una de sus sales se hace reaccionar con compuesto (VII) o una de sus sales, de la misma manera que en la anteriormente mencionada etapa 5, por lo que se puede producir compuesto (VIII) o una de sus sales.

(Método 3)



en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

Etapa 8

- 5 El compuesto (XI) o una de sus sales se pueden producir haciendo reaccionar compuesto (I) o una de sus sales con un reactivo de azufre.

Los ejemplos del reactivo de azufre incluyen sulfuro de hidrógeno, ácido tioacético, ácido tioúrico, tioacetamida y similares. La cantidad del reactivo de azufre a usar es de alrededor de 1 a alrededor de 10 ml, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (I).

- 10 Esta reacción se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Tal disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando avance la reacción, y son preferibles disolventes tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), cetonas (por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona y similares) y similares. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 50 ml, preferentemente de 1 a 20 ml, por 1 g de compuesto (I).

- 20 Esta reacción se realiza preferentemente en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares, sales metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4,N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, y similares. Son preferidas las aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La cantidad de la base a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (I).

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 50 h, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 20 h. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de 0°C a alrededor de 150°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C.

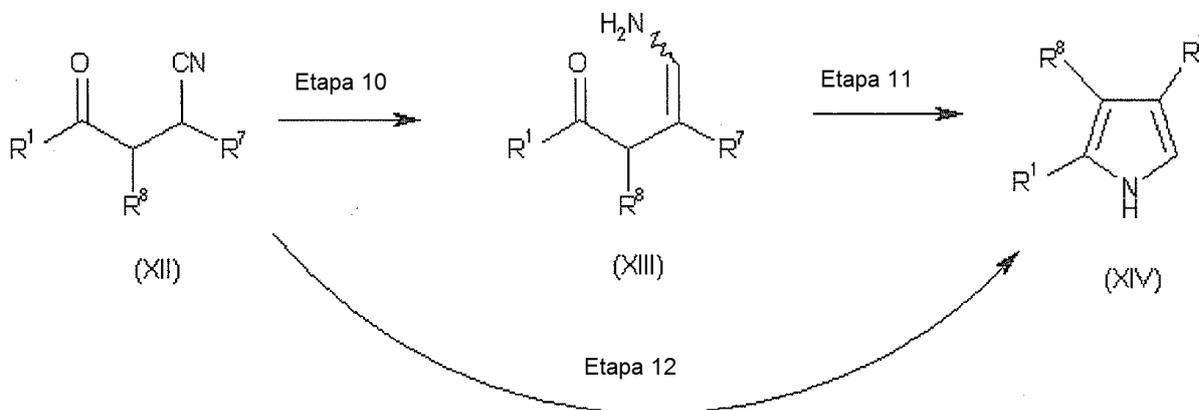
- 30 Etapa 9

El compuesto (III) o una de sus sales se pueden producir sometiendo el compuesto (XI) o una de sus sales a una reacción de desulfuración.

La reacción de desulfuración se puede realizar por un método similar al Método 2, etapa 7.

El compuesto (VIII) o una de sus sales se pueden producir a partir del compuesto (III) o una de sus sales por un método similar a la anteriormente mencionada etapa 14, etapa 15 y etapa 5.

(Método 4)



5

en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

Etapa 10

El compuesto (XIII) o una de sus sales se pueden producir sometiendo el compuesto (XII) o una de sus sales a una reacción de reducción.

10 La reacción de reducción se puede realizar por una hidrogenación catalítica y similares.

La hidrogenación catalítica se puede realizar en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico. Los ejemplos del catalizador metálico incluye catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio, paladio soportado por un vehículo tal como cerámica, celulosa, resina y similares, y similares), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney y similares), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino y carbono y similares), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio y carbono y similares), catalizador de cobalto (cobalto Raney y similares) y similares. De estos, es preferible el paladio y carbono o el níquel Raney. La cantidad del catalizador metálico a usar es de alrededor de 0,001 a alrededor de 10 mol, preferentemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

15

Como fuente de hidrógeno se puede mencionar, hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidracina y similares. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta de hidrógeno gaseoso, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en una cantidad de 0,1 a alrededor de 100 mol, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mol, más preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 50 mol, particular y preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

20

La hidrogenación catalítica se realiza generalmente en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, preferentemente de alrededor de 3 a alrededor de 100 ml, por 1 g de compuesto (XII).

25

30

La presión de hidrógeno bajo la que se realiza la reacción es generalmente de alrededor de 0 a alrededor de 10 atm, preferentemente de alrededor de 0 a alrededor de 5 atm. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -10°C a alrededor de 200°C, preferentemente de alrededor de 5°C a alrededor de 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,5 a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 12 horas.

35

El compuesto (XII) o una de sus sales se puede producir según el método descrito en, por ejemplo, el documento JP-A-6-9554 y similares, o un método análogo a él.

Etapa 11

El compuesto (XIV) o una de sus sales se pueden producir ciclando el compuesto (XIII) o una de sus sales.

5 La reacción de ciclación se realiza preferentemente en condiciones ácidas. Como ácido a usar, se puede mencionar ácido carboxílico orgánico (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y similares), ácido sulfónico orgánico (ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares), ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares) y similares. La cantidad de ácido a usar es de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 ml, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 ml, por 1 mol de compuesto (XIII).

10 Esta reacción se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Tal disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando avance la reacción y se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una de sus mezclas. La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 a 15 1000 ml, preferentemente de alrededor de 3 a alrededor de 100 ml, por 1 g de compuesto (XIII).

El tiempo de reacción es generalmente de alrededor de 0,1 a alrededor de 48 horas, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 6 horas. La temperatura de reacción es generalmente de alrededor de -10°C a alrededor de 100°C, preferentemente de alrededor de 25°C a alrededor de 60°C.

20 Etapa 12

El compuesto (XIV) o una de sus sales se pueden obtener también sometiendo el compuesto (XIII) o una de sus sales obtenido en la anteriormente mencionada etapa 10, sin aislamiento, a una reacción de ciclación en la siguiente etapa 11.

25 Por ejemplo, el catalizador se separa por filtración de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 10, el filtrado se concentra según sea necesario, y se añade un ácido para provocar la reacción, por lo que se puede obtener compuesto (XIV) o una de sus sales. El tipo y cantidad de los disolventes de reacción y reactivos, tiempo de reacción y temperatura de reacción son similares a los de la etapa 10 y la etapa 11.

El compuesto (VIII) o una de sus sales se puede producir a partir del compuesto (XIV) o una de sus sales por el anteriormente mencionado método de convertir el compuesto (III) en compuesto (VIII) o un método conocido per se.

30 La presente invención se explica en detalle en lo siguiente por referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos Comparativos y Ejemplos, que no se deben considerar limitantes.

35 En los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos Comparativos y Ejemplos, la "temperatura ambiente" generalmente quiere decir de alrededor de 10°C a alrededor de 35°C, pero no está particular y estrictamente limitada. La relación de mezcla de líquidos muestra una relación en volumen. A menos que se especifique lo contrario, "%" quiere decir % en peso. El rendimiento está en %mol/mol. Se realizó cromatografía en columna de gel de sílice usando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm) fabricada por MERK o Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (nombre comercial) NH (descrita como cromatografía en columna de gel de sílice básica). El punto de fusión se midió usando un aparato de medida del punto de fusión de trazas Yanagimoto o aparato de medida de punto de fusión de trazas Büchi (B-545), y sin corregir. Para el espectro de ¹H-RMN, se usó tetrametilsilano como estándar interno, y se usó para la medida Bruker DPX-300 (300 MHz) o Bruker AVANCEIII (500 MHz).

40 Las siguientes abreviaturas en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia significan lo siguiente.

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

45 **Ejemplo de Referencia 1**

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

50 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, se añadió ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (417 ml, 1,67 mol), y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 40-50°C durante 2,5 horas. Se añadió acetato de etilo (270 ml), y la mezcla se agitó 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 título. La mezcla se agitó 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 por filtración, se lavaron con acetato de etilo frío (270 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar el compuesto del título (73,9 g, rendimiento del 50,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{ClF}$)

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

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

5 punto de fusión 218-220°C

Ejemplo de Referencia 2

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

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 ácido clorhídrico gaseoso (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 alrededor de 17,5 g. Se añadió acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a alrededor de 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 disolución mixta fría de acetonitrilo y agua (1:1, 10 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante para dar el compuesto del título (4,59 g, rendimiento del 84,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 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

20 [2-(2-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo

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 disolución de bromo (489 mmol, 78,1 g) en acetato de etilo (180 ml). Una vez terminada la adición gota a gota, la mezcla se agitó 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 disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 3% (374 ml) y salmuera al 10% (375 ml) para obtener una disolución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

La disolución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo obtenida con anterioridad 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. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la temperatura interna de 5±5°C durante 2 horas. Se añadió agua del grifo (375 ml), y la mezcla se repartió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo 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 alrededor de la mitad de la cantidad a presión reducida. Se añadió metanol (375 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a alrededor de 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 se enfrió 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 a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (70,3 g, rendimiento del 76%).

punto de fusión 92,0-93,0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

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

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

Encontrado: C: 72,87, H: 5,06, N: 13,95

Ejemplo de Referencia 4

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

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 $25\pm 5^\circ\text{C}$, se añadió lentamente gota a gota una disolución 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 disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 3% (375 ml) y salmuera al 10% (375 ml) para obtener una disolución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

La disolución 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 $5\pm 5^\circ\text{C}$, 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 $10\pm 5^\circ\text{C}$. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la temperatura interna de $5\pm 5^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió agua del grifo (375 ml), y la mezcla se repartió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo adicionalmente 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 alrededor de la mitad de la cantidad a presión reducida. Se añadió metanol (375 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a alrededor de 388 g. Esta operación se realizó un total de 3 veces para dar una suspensión del compuesto del título y metanol.

Ejemplo de Referencia 5

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

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 alrededor de 3 horas. A continuación, se añadió agua (180 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora. Se añadió disolución acuosa de sulfito de sodio (186 ml), gota a gota, a la mezcla de reacción durante alrededor de 1 hora, la mezcla se repartió y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 3% (186 ml) y disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (198 ml) para obtener una disolución 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 alrededor de 10°C , y la mezcla se agitó durante alrededor de 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 disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (198 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, se añadió metanol (180 ml), y a continuación la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida hasta alrededor de 187 g. Se añadió agua (13 ml) a alrededor de 55°C , y la mezcla se agitó a alrededor de 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (32,1 g, rendimiento del 72,5%).

Ejemplo 1

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 diisopropiletilamina (3,8 g, 29,5 mmol) en un autoclave, y el autoclave se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono al 5% (N.E. CHEMCAT, Estándar, 0,5 g). A continuación, en atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa), se agitó vigorosamente la mezcla a la temperatura interna de $15\text{-}25^\circ\text{C}$ durante alrededor de 4 horas. Tras el purgado con nitrógeno gaseoso, se extrajo el catalizador mediante filtrado, y se lavó con metanol (15 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta alrededor de 13 g. La cantidad del contenido se ajustó hasta alrededor de 28 g con etanol. Se añadió agua (40 ml) gota a gota a la temperatura interna de $15\text{-}25^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de $0\text{-}10^\circ\text{C}$ y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una disolución mixta fría de etanol y agua (1:2, 15 ml) y se secaron a presión reducida a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante para dar el compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{F}$)

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

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

punto de fusión: 158,5-160,5°C

Ejemplo 2

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

- 5 Se añadieron 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (25,0 g, 113 mmol), etanol (350 ml) y diisopropiletilamina (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). En 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 nitrógeno gaseoso, el catalizador se retiró mediante filtrado, y se lavó con etanol (75 ml). Los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida hasta alrededor de 140 g. Se añadió agua (200 ml) gota a gota a la temperatura interna de 20-30°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de 0-10°C y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una disolución mixta fría de etanol y agua (1:2, 75 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (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 (Comparativo)

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

- 20 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 se disolvió a la temperatura interna de 15-25°C. Se añadió ácido acético (55 ml) y agua (11 ml). Después de purgar con nitrógeno gaseoso, se añadió níquel Raney (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90, 2,5 ml, peso en mojado 4 g). En 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 nitrógeno gaseoso, se extrajo mediante filtrado el níquel Raney, y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió al filtrado disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (alrededor de 180 ml) a la temperatura interna de 10-35°C para ajustar la mezcla a un pH de 7 – 8, y se repartió la mezcla. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 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. Después de agitar durante la noche, la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó con salmuera al 5% (25 ml), se concentró a presión reducida hasta alrededor de 18 g. Después de 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. Después de 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 se agitó 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 a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (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)

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

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

punto de fusión: 123,0-126,0°C

Ejemplo 4 (Comparativo)

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

- 45 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 disolución de cloruro de piridina-3-sulfonilo (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 título, y a continuación se añadió agua (alrededor de 30 ml) gota a gota. Después de 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 disolución mixta fría de acetonitrilo y agua (1:2, 7,5 ml), y agua (7,5 ml x 2), y se

secaron a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (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 (C₁₆H₁₇N₂O₃SF)

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

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

punto de fusión: 106-108°C

10 Ejemplo 5 (Comparativo)

Fumarato de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]-N-metilmetanamina

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 (disolución A). A otro matraz purgado con nitrógeno se añadió 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (60,00 g, 181,64 mmol) y metanol (300 ml), y a continuación se añadió una disolución (18,34 g, 236,13 mmol) de metilamina al 40% en metanol gota a gota, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente a la temperatura interna de 20-30°C durante 30 minutos. La temperatura interna se enfrió hasta -10°C, y se añadió la disolución 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 amoníaco acuoso al 12,5% (240 ml), acetato de etilo (600 ml) y agua (180 ml), y la mezcla se repartió. Se añadieron agua (240 ml) y acetato de etilo (360 ml) a la capa acuosa y la mezcla se extrajo de nuevo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera al 5% (360 ml). La capa orgánica se concentró hasta alrededor de 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 disolución mixta de acetato de etilo y N,N-dimetilacetamida (1:2, 90 ml), y después con acetato de etilo (120 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C para obtener un producto en bruto (62,73 g).

El producto en bruto (55,00 g) obtenido anteriormente se suspendió en una disolución 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 se agitó durante 10 minutos, se filtró y lavó con una disolución mixta de metanol y agua (7:3, 110 ml). El filtrado combinado se calentó a la temperatura interna de alrededor de 55°C, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente a la temperatura interna de 0-10°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con una disolución mixta de metanol y agua (1:1, 110 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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.

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

punto de fusión: 203-205°C

Ejemplo 6 (Comparativo)

Fumarato de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]-N-metilmetanamina

Se añadieron N,N-dimetilacetamida (18 ml) y borohidruro de sodio (0,52 g, 13,6 mmol) en un matraz purgado con nitrógeno, y se disolvió la mezcla (disolución A). En otro matraz purgado con nitrógeno se añadieron 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (10,0 g, 30,3 mmol) y metanol (50 ml), y a continuación se añadió una disolución (3,06 g, 39,4 mmol) de metilamina al 40% en metanol, gota a gota, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente 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 disolución 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

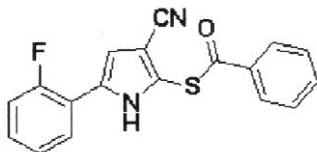
de 15-25°C durante 30 minutos. Se añadieron amoniaco acuoso al 12,5% (60 ml) y acetato de etilo (100 ml) para repartir la mezcla. Se añadieron salmuera al 5% (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la capa acuosa y la mezcla se extrajo de nuevo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con 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 se concentró de nuevo hasta 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 se agitó a la temperatura interna de 40-50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, y se lavaron con una disolución 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 en bruto (producto húmedo).

El producto en bruto (producto húmedo) obtenido anteriormente, se suspendió en una disolución mixta de metanol y agua (1:1, 100 ml), y se disolvió a la temperatura interna de 60-70°C. Se añadió carbón activado SHIRASAGI A (marca registrada, 0,30 g), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se filtró, y se lavó con una disolución mixta de metanol y agua (1:1, 20 ml). El filtrado combinado se disolvió de nuevo a la temperatura interna de aproximadamente 55-65°C, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente a la temperatura interna de 0-10°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una disolución mixta de metanol y agua (1:1, 20 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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 (Comparativo)

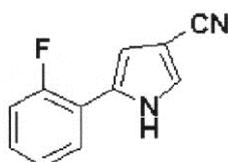
(1) Bencenocarbotoiato de S-{3-ciano-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-ilo}



A una disolución 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 alrededor de 50°C. Después de 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 disolución mixta enfriada con hielo (120 ml) de agua/metanol (4:1) y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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



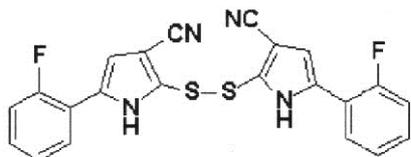
En una corriente de nitrógeno, se dispuso un catalizador de níquel Raney (76 g), N,N-dimetilacetamida (206 ml) y morfolina (15,6 ml, 0,18 mol) en un reactor, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 40°C, se añadió lentamente, gota a gota, una disolución de bencenodicarbotoiato de S-{3-ciano-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-ilo} (38,6 g, 0,12 mol) en N,N-dimetilacetamida (180 ml). La mezcla se calentó a reflujo a la temperatura interna de 100-110°C durante 1 hora. Después de permitir que la mezcla se enfriara hasta 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 repartió. La capa acuosa se extrajo 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 adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se 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 disolución mixta enfriada con hielo (40 ml) de agua/etanol (1:2), y se secaron a presión reducida a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante para dar el compuesto del título (17,6 g, rendimiento del 79%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

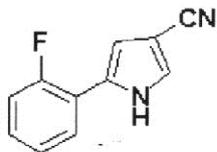
Ejemplo 8 (Comparativo)

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



10 [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 a 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 disolución mixta (20,2 ml) enfriada con hielo de agua/metanol (1:10), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (4,64 g, rendimiento del 85%).

15 (2) 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



20 En 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 disolución de 2,2'-ditiobis[5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo] (4,50 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) en un matraz de cuatro bocas de 100 ml, y la mezcla se calentó a reflujo a 105°C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y el catalizador se extrajo 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 repartió 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 a presión reducida. Se añadió etanol (22,5 ml) al residuo, y la mezcla se disolvió mediante calentamiento. Se añadió agua (45 ml) para provocar la cristalización. La suspensión se calentó a 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 disolución mixta (10 ml) enfriada con hielo de agua/etanol (1:2) y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (3,45 g, rendimiento del 85%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

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

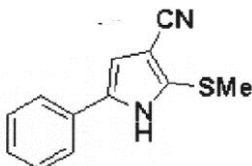
análisis elemental ($C_{11}H_7N_2F$)

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

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

Ejemplo 9 (Comparativo)

35 2-(metilsulfanil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



(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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (7,6 g) gota a gota, y la mezcla se calentó a 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 una disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1) y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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 (Comparativo)

10 5-(2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo



[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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (7,6 g) gota a gota, y la mezcla se calentó a 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 disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1). Los cristales se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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).

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

análisis elemental (C₁₃H₁₂N₂S)

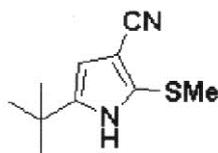
Calculado: C, 68,39; H, 5,30; N, 12,27; S, 14,04.

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

punto de fusión 148-149°C

25 **Ejemplo 11 (Comparativo)**

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



[2-(terc-butil)-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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (5,7 ml, 12,2 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla se repartió, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentró, se añadió una mezcla de metanol y agua al residuo concentrado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C, para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 84%).

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).

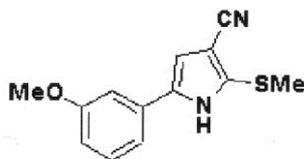
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₀H₁₄N₂S)

Calculado 194,0878

Encontrado: 194,0877

Ejemplo 12 (Comparativo)

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



- 5 [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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (4,35 ml, 9,33 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió 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 disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (0,74 g, rendimiento del 70%):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) 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) ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$)

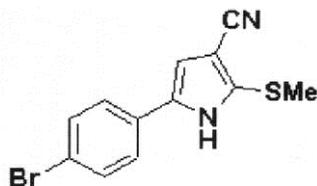
- 15 Calculado 244,0670

Encontrado 244,0664

punto de fusión 112-113°C

Ejemplo 13 (Comparativo)

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



- 20 [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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (10,7 ml, 22,8 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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 disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1) y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,14 g, rendimiento del 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) 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, 1H), 2,54 (s, 3H).

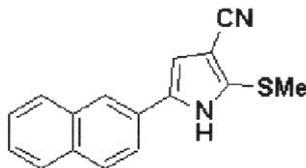
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}$)

- 30 Calculado 291,9670

Encontrado 291,9684

Ejemplo 14 (Comparativo)

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



5 (2-naftalen-2-il-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 disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (9,8 ml, 21,3 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 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 disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (0,97 g, rendimiento del 86%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, CDCl_3) 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).

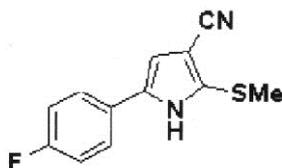
espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$)

Calculado 264,0721

Encontrado 264,0715

15 Ejemplo 15 (Comparativo)

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



20 [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 cargaron en un reactor; se añadió disolución acuosa de tiometóxido de sodio al 15% (14,0 ml, 29,7 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a 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 disolución mixta enfriada con hielo (2 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento del 78%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (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).

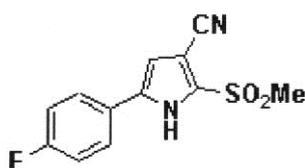
análisis elemental ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{S}$)

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

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

punto de fusión 187-188°C

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



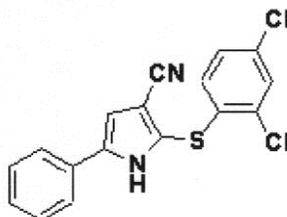
Con enfriamiento con hielo, a una disolución de 5-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfanil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (2 g, 8,61 mmol) en acetato de etilo (20 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (3,26 g, 19 mmol), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con disolución acuosa de sulfito de sodio, con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con agua. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título (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).

5 Ejemplo 16 (Comparativo)

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



10 (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 se agitó a 40°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1.1). Los cristales se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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).

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

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

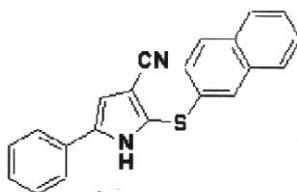
Calculado 343,9942

Encontrado 343,9944

punto de fusión 169,0-170,0°C

20 Ejemplo 17 (Comparativo)

2-naftalen-2-ilsulfanil)-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-naftalenotiol (1,3 g, 8,15 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se agitó a 40°C durante 0,5 horas. Se añadió agua (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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)

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

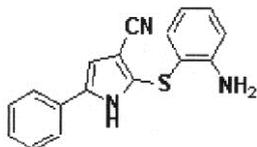
30 Calculado 326,0878

Encontrado 326,0883

punto de fusión 93,0-94,4°C

Ejemplo 18 (Comparativo)

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



- 5 (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 se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 29%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) 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).

- 10 espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/z) (C₁₇H₁₃N₃S)

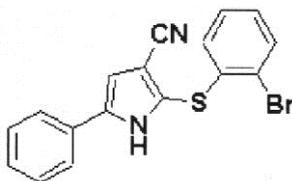
Calculado 291,0830

Encontrado 291,0826

punto de fusión 159,0-160,0°C

Ejemplo 19 (Comparativo)

- 15 2-[(2-bromofenil)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-bromobencenotiol (5,0 ml, 40,7 mmol) se cargaron en un reactor, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. 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 disolución mixta enfriada con hielo (5 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (6,9 g, rendimiento del 72%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) 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⁺]

- 25 espectrometría de masas de alta resolución (C₁₇H₁₁BrN₂S)

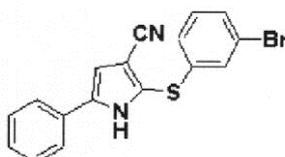
Calculado 353,9826

Encontrado 353,9816

punto de fusión 126,0-127,0°C

Ejemplo 20 (Comparativo)

- 30 2-[(3-bromofenil)sulfanil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo



(2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y m-bromobenzenotiol (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 disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 80%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, CDCl₃) 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 (C₁₇H₁₁BrN₂S)

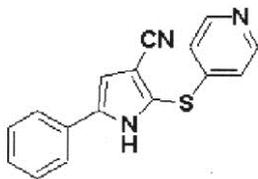
10 Calculado 353,9826

Encontrado 353,9824

punto de fusión 141,0-142,0°C

Ejemplo 21 (Comparativo)

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



(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 a reflujo durante 7 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 disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 80%).

¹H-NMR (300 MHz, TMS, DMSO-d₆) 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)

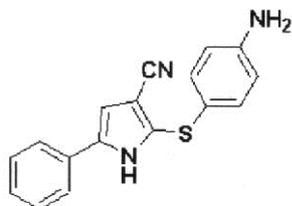
Calculado 277,0674

25 Encontrado 277,0678

punto de fusión 172-174°C.

Ejemplo 22 (Comparativo)

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



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

análisis elemental (C₁₇H₁₃N₃S)

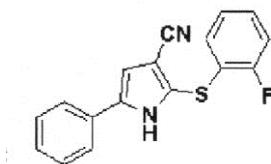
Calculado: C, 70,08; H, 4,50; N, 14,42, S, 11,00.

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

5 punto de fusión 146-147°C

Ejemplo 23 (Comparativo)

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



10 (2-fenil-2-oxoetil)propanodinitrilo (1,0 g, 5,43 mmol), trietilamina (0,08 ml, 0,543 mmol), metanol (10 ml) y 2-fluorobencenotiol (1,04 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 disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 69%).

15 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⁺].

espectrometría de masas de alta resolución (C₁₇H₁₁FN₂S)

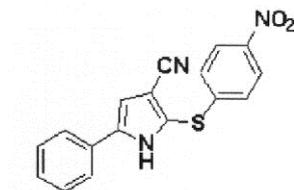
Calculado 294,0627

Encontrado 294,0620

20 punto de fusión 152-153°C

Ejemplo 24 (Comparativo)

2-[(4-nitrofenil)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 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 disolución mixta enfriada con hielo (1 ml) de agua/metanol (1:1), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 80%).

30 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)

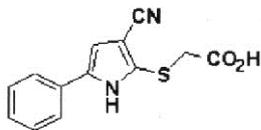
Calculado 321,0572

Encontrado 321,0566

punto de fusión 230-231°C

Ejemplo 25 (Comparativo)

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



5 (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 a reflujo durante 0,5 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y con 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 a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (8,8 g, rendimiento del 60%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TMS, DMSO- d_6) 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).

espectrometría de masas de alta resolución (FAB) ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

Calculado 257,0835 [M-H] $^-$

Encontrado 257,0390 [M-H] $^-$

Ejemplo 26 (Comparativo)

15 4-(2-fluorofenil)-2-(iminometil)-4-oxobutanonitrilo

[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (3,00 g, 14,8 mmol) y THF (30 ml) se pesaron, se colocaron en un matraz de 50 ml y se disolvieron. La mezcla se purgó con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (1,20 g, correspondientes a 2 mol% basado en 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 era menor del 2%). El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó con THF (15 ml), y se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un producto en bruto (3,32 g) del compuesto del título. De éste, se suspendieron 2,44 g en acetato de etilo (5 ml) / n-hexano (5 ml), y la suspensión se agitó 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 a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,47 g, rendimiento del 65,9%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OF}$)

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

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

30 punto de fusión 119,5-122,5°C

Ejemplo 27 (Comparativo)

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

La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando (2-naftalen-2-il-2-oxoetil)propanodinitrilo (700 mg), y se concentró a 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 a presión reducida a 50°C durante 2 horas para dar el compuesto del título (617 mg, rendimiento del 61,2%).

40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)

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

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

punto de fusión 154,0-157,0°C

Ejemplo 28 (Comparativo)

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

5 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando [2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,00 g) para dar el compuesto del título (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 a presión reducida a 50°C durante 2 horas para dar el compuesto del título más purificado (0,24 g).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)

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

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

15 punto de fusión 133,5-134,5°C

Ejemplo 29 (Comparativo)

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

20 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando [2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (980 mg) para dar el compuesto del título (867 mg, rendimiento del 87,6%). Se le añadió 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 a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para dar el compuesto del título más purificado (345 mg).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$)

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

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

punto de fusión 158,0-160,0°C

30 **Ejemplo 30 (Comparativo)**

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

35 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 disolución de THF se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Se le añadió acetato de etilo (2 ml), 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 (1 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C durante 2 horas para dar el compuesto del título más purificado (498 mg, rendimiento del 49,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

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

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

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

punto de fusión 111,0-114,0°C

Ejemplo 31 (Comparativo)

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

La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 29, y usando (2-oxo-2-(feniletíl)propanodinitrilo (1,82 g) para dar el compuesto del título (804 mg, rendimiento del 43,7%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

análisis elemental ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)

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

- 10 Encontrado: C: 70,97, H: 5,34, N: 15,14

punto de fusión 89,0-90,0°C

Ejemplo 32

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

- 15 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 disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con agua. El acetato de etilo se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en 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 a presión reducida a 45°C durante 3 horas para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 55,7%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

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

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

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

- 25 punto de fusión 169,0-171,0°C

Ejemplo 33

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

- 30 [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (10,0 g, 49,46 mmol) y THF (95 ml) se pesaron, se colocaron en un matraz de 200 ml y se disolvieron. La mezcla se purgó con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (4,0 g, correspondientes a 2% mol basado en Pd), y se lavó con THF (5 ml). A continuación, la mezcla se purgó con hidrógeno y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. La reducción catalítica se realizó hasta que el material de partida se volvió menos de un 2%. El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó dos veces con THF (20 ml). La disolución de THF se concentró a presión reducida hasta alrededor de 28 g. Se le añadió ácido acético (20 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50°C durante 4 horas. 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 disolución acuosa fría de etanol (etanol:agua = 1:4, 20 ml), y se secaron a presión reducida a 50°C para dar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (7,38 g).

- 40 7,00 g del 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo obtenido se suspendieron en ácido acético (14 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtrado por succión, se lavó con disolución acuosa fría de etanol (etanol:agua = 1:4, 10 ml), y se secó a presión reducida a 50°C para dar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (5,96 g, rendimiento del 68,2%).

Ejemplo 34 (Comparativo)

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

- 45 Se disolvió (2-naftalen-2-il-2-oxoetil)propanodinitrilo (2,00 g) en THF (50 ml). La mezcla se purgó 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 se purgó con hidrógeno, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se realizó reducción catalítica hasta que el material de partida se volvió menos de un 2%. El catalizador se separó por filtración y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadió ácido acético (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 repartió. La capa orgánica se lavó con agua, con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera saturada, por este orden. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo (1,66 g). Este se cuantificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (1,20 g, rendimiento del 65,8%). Este se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto del título (858 mg, rendimiento del 46,1%).

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

10 5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

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

15 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

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

20 punto de fusión 129,0-130,0°C

Ejemplo 36

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

25 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC dio el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 87,3%). Este se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano (1:2) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 80,4%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 12,07 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂O)

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

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

punto de fusión 185,0-186,0°C

Ejemplo 37

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

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

Ejemplo 38

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

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 6,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 11,98 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

punto de fusión 151,0-152,5°C

Ejemplo 39 (Comparativo)

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

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,92 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1H), 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).

10 análisis elemental (C₁₁H₈N₂)

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

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

punto de fusión 150,0-151,0°C

Ejemplo 40

15 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,88 (dd, J = 1,7, 2,2 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 3H), 12,20 (brs, 1H).

20 análisis elemental (C₁₁H₇N₂F)

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

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

punto de fusión 158,4-159,3°C

25 **Ejemplo 41**

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

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

30 análisis elemental (C₁₁H₇N₂Cl)

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

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

35 punto de fusión 174,2-175,1°C

Ejemplo 42 (Comparativo)

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

40 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando (1-metil-2-oxo-2-feniletil)propanodinitrilo (1,00 g). La cuantificación mediante HPLC dio el compuesto del título (624 mg, rendimiento del 71,1%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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 (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

5 punto de fusión 130,0-134,5°C dec.

Ejemplo 43 (Comparativo)

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

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,10-7,38 (m, 10H), 7,80 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 12,21 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₇H₁₂N₂)

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

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

15 punto de fusión 163,0-166,0°C

Ejemplo 44 (Comparativo)

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

20 La reacción se realizó mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando (3,3-dimetil-2-oxobutil)propanodinitrilo (1,00 g). La cuantificación mediante HPLC dio el compuesto del título (682 mg, rendimiento del 75,5%). Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto del título (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)

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

Encontrado: C: 72,68, H: 8,24, N: 19,03

punto de fusión 101,5-103,0°C.

Ejemplo 45

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

30 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 (alrededor de 5 ml). La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio el compuesto del título (189 mg, rendimiento del 41,0%).

Ejemplo 46 (Comparativo)

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

40 Se disolvió metil-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). En atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración, y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió THF (10 ml) y ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La cuantificación de la mezcla de reacción mediante HPLC confirmó la producción del compuesto del título (249 mg, rendimiento del 53,5%).

45

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

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

5 punto de fusión 152,3-152,7°C

Ejemplo 47 (Comparativo)

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 (en atmósfera de argón). A continuación, se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla se purgó con hidrógeno. Esta 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 (Comparativo)

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 (en atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua y se añadieron, y la mezcla se purgó con hidrógeno. Esta 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 (Comparativo)

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 (en atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla se purgó con hidrógeno. Esta 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 (Comparativo)

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y formiato de amonio (3,2 g) y se disolvieron (en 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 se separó por filtración, y el filtrado se cuantificó mediante HPLC para proporcionar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (0,089 g, rendimiento del 9,70%).

Ejemplo 51 (Comparativo)

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol) y ácido fórmico (6 ml) y se disolvieron (en atmósfera de argón). A continuación se pesaron níquel Raney (0,5 ml) y agua (4,5 ml) y se añadieron, y la mezcla se purgó 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 (triethylamina (0,2 ml), ácido fórmico (3 ml) y Pd-C al 5% (600 mg) se añadieron durante la reacción). El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se cuantificó mediante HPLC para dar 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (230 mg, rendimiento del 24,9%).

Ejemplo 52 (Comparativo)

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 (en atmósfera de argón). A continuación, se pesaron níquel Raney (1 ml) y agua (2 ml) y se añadieron, y la mezcla se purgó con hidrógeno. Esta 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 (Comparativo)

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

A una suspensión 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), triethylamina (13,0 ml, 93,2 mmol) y dimetilsulfóxido (8,59 ml, 121 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo a la temperatura interna de alrededor de 60°C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta 30°C o menos, 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 etanol frío (62,5 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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).

5 análisis elemental (C₂₄H₁₈N₄S₂)

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

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

LC-MS: 426 [M⁺]

Ejemplo 54

10 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 en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40°C o menos, se añadió lentamente una disolución 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 a reflujo a una temperatura interna de 100-110°C durante 1,5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se separó por filtración 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 reparto. La capa acuosa se extrajo 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 alrededor de la mitad de la cantidad a presión reducida. Se añadió etanol (250 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró a alrededor de 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 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 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 a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (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).

30 análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

Ejemplo 55 (Comparativo)

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

35 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 alrededor de 60°C durante alrededor de 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a alrededor de 35°C, y la mezcla se agitó 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (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

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

45 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 se agitó en corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40°C o inferior, se añadió lentamente una disolución 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 a reflujo a la temperatura interna de 100-110°C durante

1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el níquel Raney se separó por filtración, y el residuo se lavó 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 reparto. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 75 ml, 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (210 ml) y se concentraron a 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 a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (14,1 g, rendimiento del 78%).

Ejemplo 57 (Comparativo)

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

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 se agitó a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura interna a 40°C o inferior, se añadió lentamente, gota a gota, una disolución de cloruro de 3-piridinosulfonilo (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 a 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 a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (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 (Comparativo)

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

Se añadieron 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-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 en hidrógeno ligeramente a presión a 17-25°C durante 9 horas. Después de la terminación de la reacción, el catalizador se separó por filtración, y se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml), ácido acético (22,5 ml) y agua (22,5 ml). El filtrado se extrajo 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 repartió. La capa orgánica se concentró a presión reducida a alrededor de 60 g, se añadió acetato de etilo (200 ml) al concentrado, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida a alrededor de 60 g. Esta operación se realizó dos veces en total. Se añadió acetato de etilo (300 ml) para ajustar la cantidad de líquido a alrededor de 330 g. A la disolución de acetato de etilo se añadió lentamente, gota a gota, disolución de acetato de etilo/ácido clorhídrico 4 N (62 ml, 247 mmol) a 25-35°C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 50-55°C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 20-30°C, y se agitó 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 a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (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 detectado.

Ejemplo 59 (Comparativo)

Fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina

En una corriente de nitrógeno, se añadieron disolución de metilamina en metanol al 40% (21,2 ml, 207 mmol) y metanol (60 ml) en un matraz de cuatro bocas, y se añadió una disolución de hidrocloreto de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-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 disolución 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 repartió. 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 repartieron. 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 hasta 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 adicionalmente 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 a presión reducida a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (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.

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

Un producto en bruto (100 g) de fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-ilo] metanamina 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 separó por filtración, 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. Después del 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 a presión reducida a 50°C hasta que se logró un peso constante para dar el compuesto del título (72 g, rendimiento del 72%).

Ejemplo 60 (Comparativo)

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 alrededor de 60°C durante alrededor de 4 horas. Se añadió agua (30 ml) a alrededor de 36°C, y la mezcla se agitó a alrededor de 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (44,2 g, rendimiento del 91,7%).

Ejemplo 61

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 disolución 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 en una corriente de nitrógeno. El níquel Raney se separó por filtración y se añadió acetato de etilo (400 ml) al filtrado. La mezcla se lavó con disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (646 ml) y con agua (580 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta alrededor de una quinta parte, se añadió etanol (141 ml), y la mezcla se concentró hasta alrededor de 134 ml. Se añadió agua (188 ml) gota a gota a alrededor de 80°C, y la mezcla se agitó a alrededor de 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (20,9 g, rendimiento del 87,1%).

Ejemplo 62 (Comparativo)

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

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (18,0 g, 98,8 mmol), acetonitrilo (67 ml), diisopropiletilamina (23,7 ml, 138 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,41 g, 19,7 mmol) se mezclaron. Se añadió una disolución de cloruro de 3-piridiniosulfonilo (21,3 g, 118 mmol) en acetonitrilo (23 ml), gota a gota, a alrededor de 30°C. La mezcla se agitó 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (25,8 g, rendimiento del 80,7%).

Ejemplo 63 (Comparativo)

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

5 En una corriente de nitrógeno, se mezclaron agua (60 ml), ácido acético (60 ml), tetrahidrofurano (40 ml), 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (10,0 g) y níquel Raney (8 g). La mezcla se agitó a alrededor de 25°C y una presión de hidrógeno interna de 0,001 – 0,008 MPa durante alrededor de 10 horas. Después de la terminación de la reacción, el níquel Raney se separó por filtración, 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 a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida a alrededor de 83 g. Se añadió disolución de acetato de etilo/ácido clorhídrico 4 N (15 ml) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a alrededor de 50°C durante alrededor de 1 hora, y a alrededor de 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 a presión reducida para dar el compuesto del título (9,5 g, rendimiento del 85%).

Ejemplo 64 (Comparativo)

15 Fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina

Hidrocloreto de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (20,0 g, 55,1 mmol), acetato de etilo (200 ml) y agua (60 ml) se mezclaron y repartieron. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió N,N-dimetilacetamida (60 ml), y se añadió una mezcla de disolución de metilamina en 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 alrededor de -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 amoníaco acuoso al 25% (80 ml) para la partición, y la capa orgánica se lavó con salmuera al 5% (110 ml) y agua (104 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, se añadieron N,N-dimetilformamida (40 ml) y ácido fumárico (6,40 g), y la mezcla se agitó a alrededor de 60°C durante alrededor de 3 horas. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a alrededor de 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 a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (16,7 g, rendimiento del 65,7%).

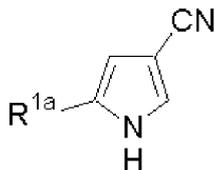
30 A un producto en bruto (15,0 g) del compuesto del título, se añadió metanol hidratado al 20% (120 ml), y la mezcla se disolvió mediante calentamiento. Se añadió carbón activado, y la mezcla se agitó a alrededor de 60°C durante alrededor de 10 minutos. El carbón activado se separó por filtración, y se añadió agua purificada (200 ml) a alrededor de 30°C. Después de agitar durante alrededor de 2 horas, la mezcla se agitó a alrededor de 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 a presión reducida, y los cristales secos se pulverizaron para dar el compuesto del título (13,0 g, rendimiento del 86,7%).

35 Aplicabilidad industrial

El compuesto (VIII) de sulfonilpirrol obtenido del compuesto de 3-cianopirrol de la presente invención, es útil como inhibidor de la secreción de ácido (inhibidor de la bomba de protones). Como tal, el compuesto de 3-cianopirrol reivindicado de la presente invención es útil como intermedio para producir el compuesto de sulfonilpirrol (VIII)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



en la que R^{1a} es un grupo arilo que tiene sustituyente(s), o una de sus sales.

- 5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{1a} es un grupo fenilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, o una de sus sales.
3. El compuesto según la reivindicación 1, que es 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo.