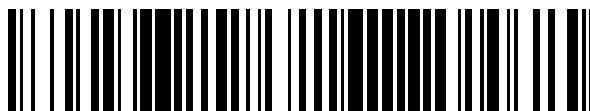


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 027**

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 17174350 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** EP 3241826

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

30 Prioridad:

**25.02.2009 JP 2009042975**

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

**30.06.2020**

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 2 770 027 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir compuesto de pirrol

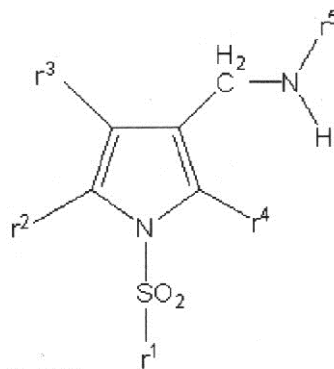
## Campo técnico

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

## Antecedentes de la invención

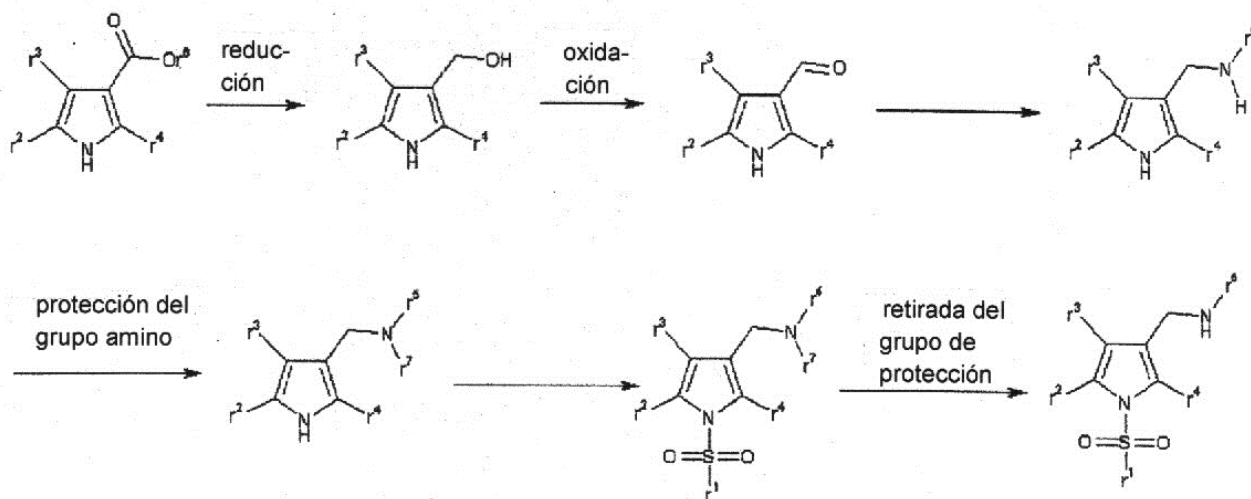
10 Un compuesto de pirrol que tiene un grupo sulfonilo sustituido en la posición 1 (mencionado en lo que sigue como compuesto de sulfonilpirrol), es útil como inhibidor de secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones), un medicamento terapéutico para una enfermedad neoplásica o una enfermedad autoinmune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

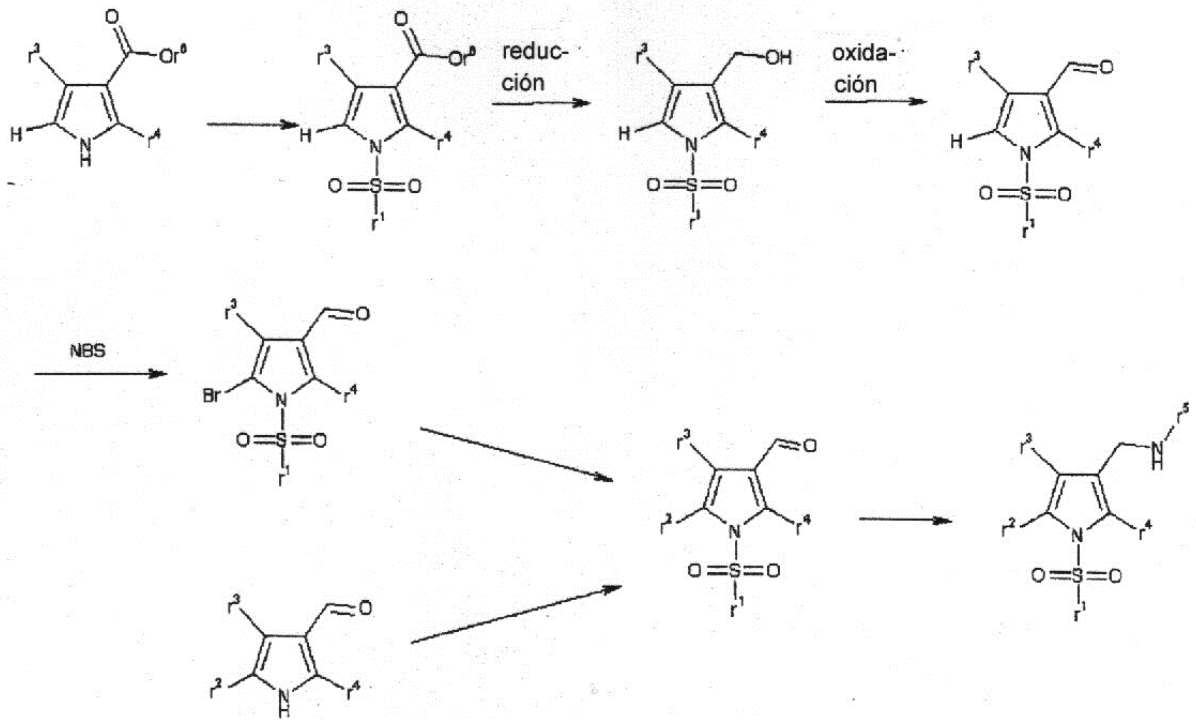
Por ejemplo, el documento de patente 2 describe, como compuesto que tiene actividad supresora de secreción de ácido, un compuesto representado por la fórmula:



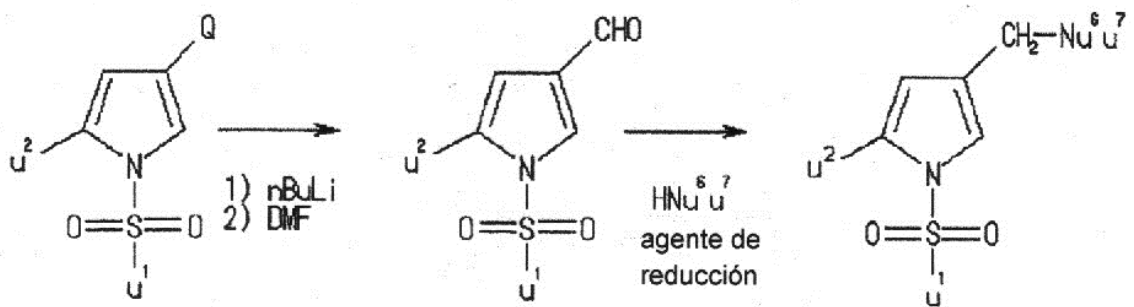
15 en donde  $r^1$  es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, en donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo posee opcionalmente sustituyente(s),  $r^2$  es un grupo arilo  $C_{6-14}$  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 sal del mismo.

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





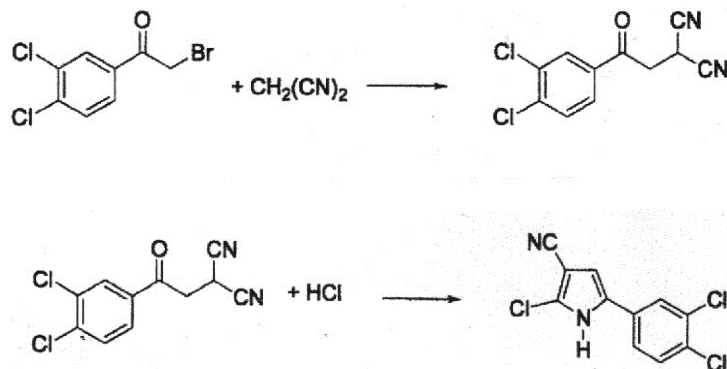
El documento de patente 3 describe el método de producción que sigue de un compuesto de sulfonilpirrol:



en donde Q es cloro, bromo o yodo.

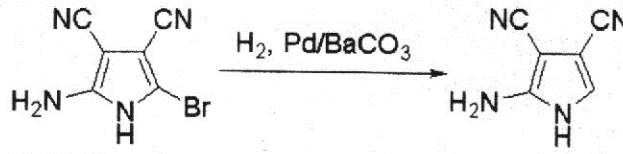
- 5 Por otra parte, se conoce el método que sigue como método de producción de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol.

Documento de patente 4

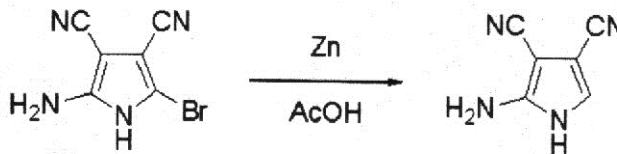


Como método para la producción de un compuesto de 3-cianopirrol a partir de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

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

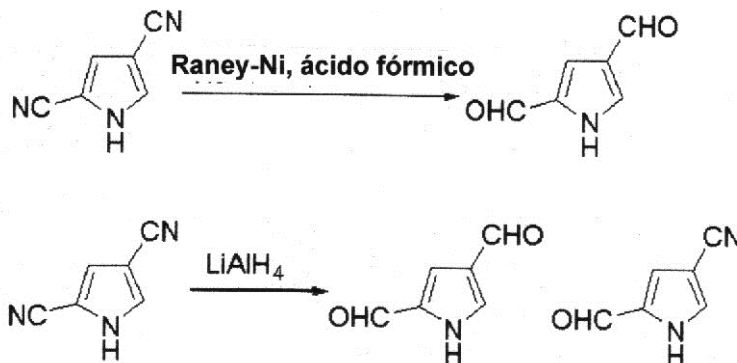


5 Documento no de patente 3



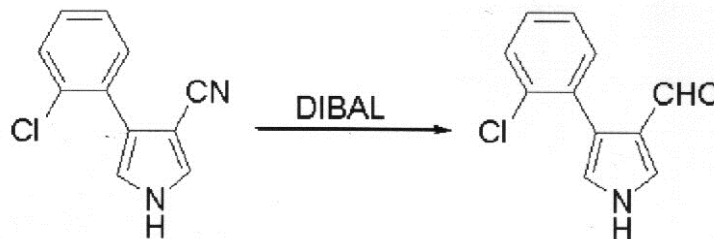
Como método para la producción de un compuesto de 3-formilpirrol a partir de un compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

Documento no de patente 4



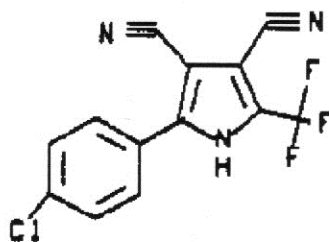
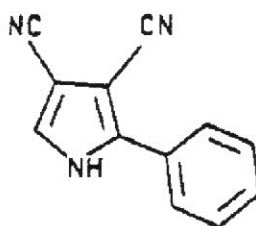
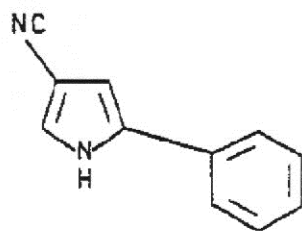
10

Documento de patente 5



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

Documento de patente 6



Documento de patente 7

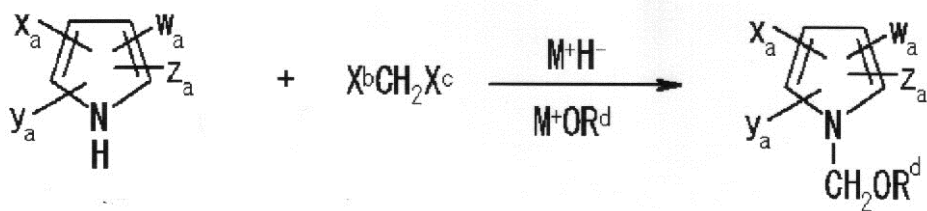
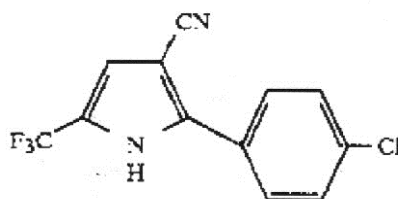
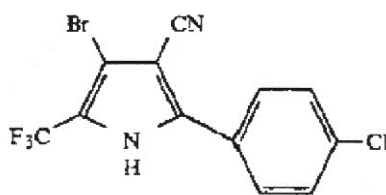


Tabla 1

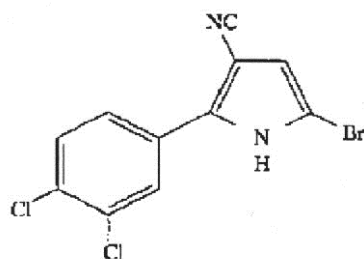
Wa	Xa	Ya	Za	R <sup>d</sup>
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p(CF <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	2-Br	3-Br	5-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	2-Cl	3-Cl	5-(3,4-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	2-Cl	3-Cl	5-(p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
e-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(3,4-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	5-CF <sub>3</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	4-Br	5-Br	2-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	4-Br	5-CF <sub>3</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

W <sub>a</sub>	X <sub>a</sub>	Y <sub>a</sub>	Z <sub>a</sub>	R <sup>d</sup>
3-CN	4-Cl	5-CF <sub>3</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	3-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	5-CF <sub>3</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	4-(3,4-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	5-CF <sub>3</sub>	2-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-NO <sub>2</sub>	3-(m-CN-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2-CF <sub>3</sub>	5-(p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	4-Br	5-Br	2-(p-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	2-Cl	4-Cl	5-(3,4-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CN	2-Cl	4-Br	5-(p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Documento de patente 8



Documento de patente 9



Documento de patente 10

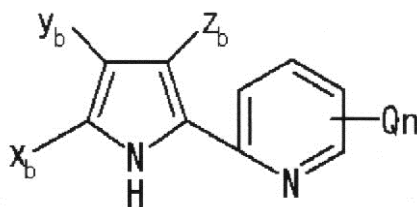


Tabla 2

Compuesto Núm.	Qn	x <sub>b</sub>	y <sub>b</sub>	z <sub>b</sub>
2-5	3-Cl	H	CN	H
2-6	3-Cl	CH <sub>3</sub>	CN	H
2-7	3-Cl	Cl	CN	H
2-8	3-Cl	Br	CN	H

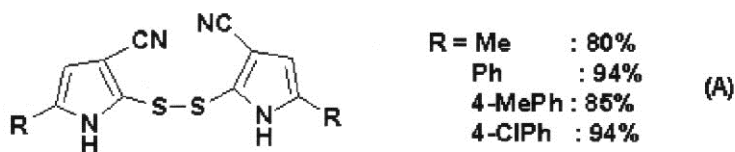
2-31	3-Cl	H	CN	CH <sub>3</sub>
2-32	3-Cl	H	CN	CHO
2-57	3-Me	H	CN	H
2-58	3-Me	CH <sub>3</sub>	CN	H
2-59	3-Me	Cl	CN	H
2-60	3-Me	Br	CN	H
2-72	3-Me	H	CN	CH <sub>3</sub>
2-73	3-Me	H	CN	CHO
2-92	3-ciclopropilo	H	CN	H
2-93	3-ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CN	H
2-94	3-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-95	3-ciclopropilo	Br	CN	H
2-108	3-ciclopropilo	H	CN	CH <sub>3</sub>
2-109	3-ciclopropilo	H	CN	CHO

Tabla 3

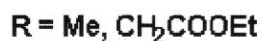
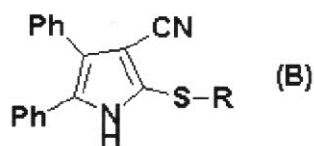
Compuesto Núm.	Qn	x <sub>b</sub>	y <sub>b</sub>	z <sub>b</sub>
2-128	5-ciclopropilo	H	CN	H
2-129	5-ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CN	H
2-130	5-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-131	5-ciclopropilo	Br	CN	H
2-145	5-ciclopropilo	H	CN	CH <sub>3</sub>
2-146	5-ciclopropilo	H	CN	CHO
2-157	5-Et	H	CN	H
2-158	5-Et	CH <sub>3</sub>	CN	H
2-159	5-Et	Cl	CN	H
2-160	5-Et	Br	CN	H
2-175	5-Et	H	CN	CH <sub>3</sub>
2-176	5-Et	H	CN	CHO
2-195	3-C≡CH	H	CN	H
2-196	3-C≡CH	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>
2-213	3-C≡CH	H	CN	CHO

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

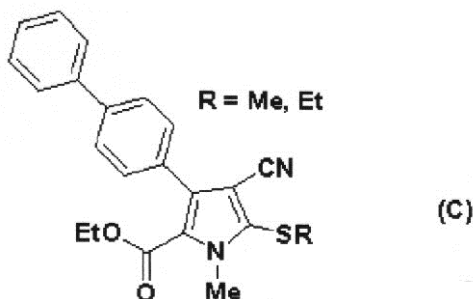
- 5 Por ejemplo, el documento no de patente 5 describe el derivado (A) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



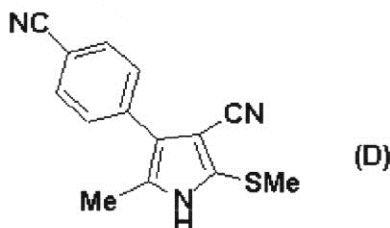
el documento no de patente 6 describe el derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



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

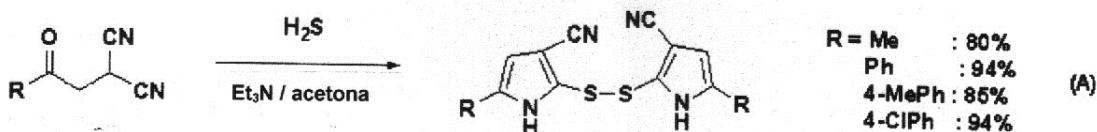


y el documento de patente 12 describe el derivado (D) de 2-mercaptopyrrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



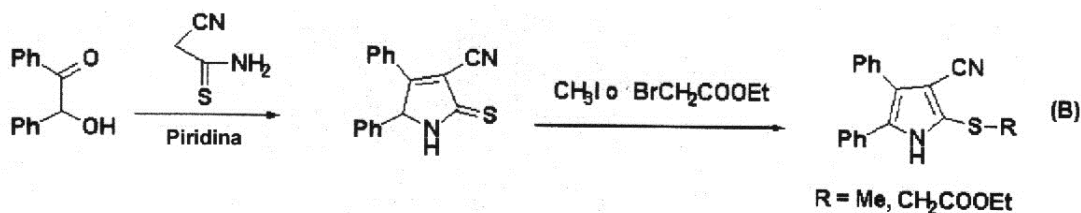
5

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 esquema de reacción que sigue, 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

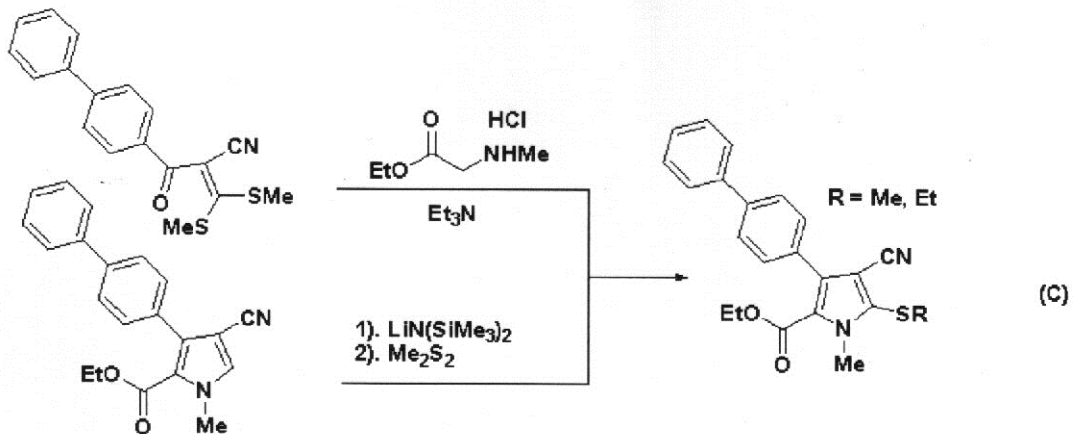
Adicionalmente, el documento no de patente 6 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (B) de 2-mercaptopyrrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil)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



15

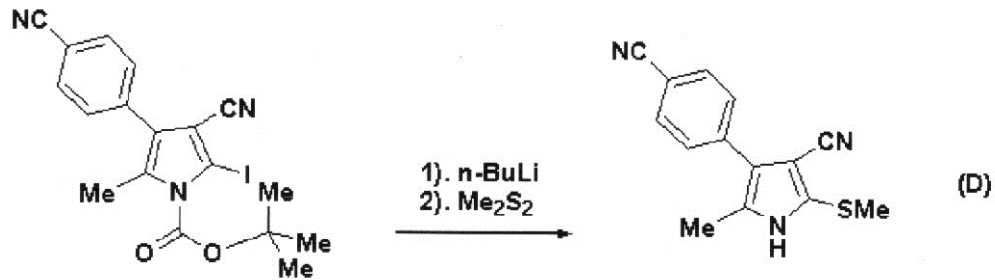
Además, el documento de patente 11 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis de derivado (c) de 2-mercaptopyrrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil) malononitrilo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

5



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

#### Lista de documentos

#### 10 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

#### 15 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

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

Documento de patente 11: WO 2005/040110

Documento de patente 12: WO2006/064944

Documento de patente 13: Patente US núm. 5.010.098

**Documentos no de patente**

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

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

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

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

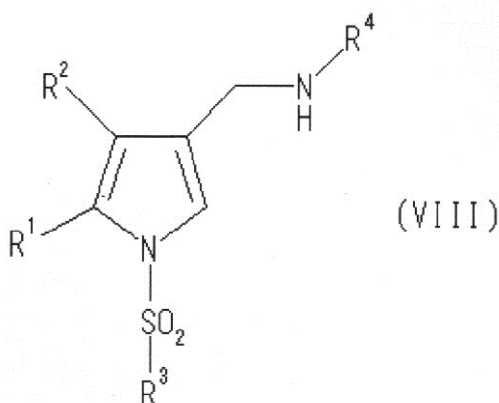
Documento no de patente 5: Chemistry Heterocyclic Compound, 1992, vol. 2, página 277

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

**Sumario de la invención**

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

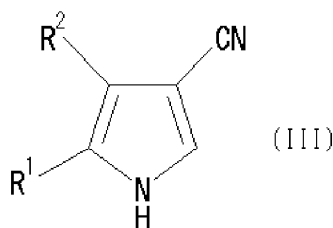
Los inventores de la presente han estudiado intensivamente un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol útil como inhibidor de secreción de ácido, en particular un compuesto representado por la fórmula (VIII):



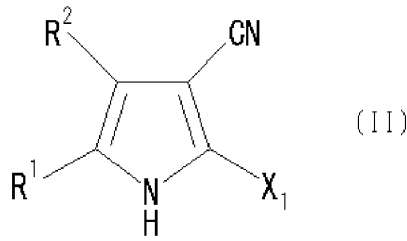
15 en donde R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R<sup>3</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es un grupo alquilo, o una sal del mismo. Como resultado, han encontrado un novedoso método de producción de un compuesto de 3-cianopirrol, que es un intermedio, útil en un método de producción de un compuesto de sulfonilpirrol.

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

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

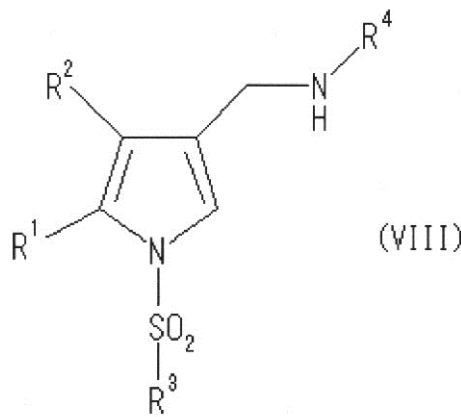


25 en donde R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula



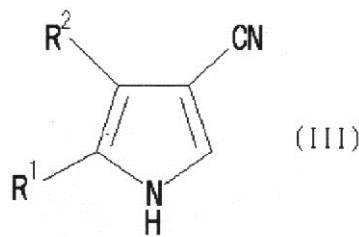
en donde  $X_1$  es un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, a deshalogenación en presencia de una fuente de hidrógeno, un catalizador metálico y una base seleccionada de una amina aromática y una amina terciaria.

- 5 El compuesto de fórmula (III) producido por la presente invención se puede usar en un método de producción de un compuesto representado por la fórmula

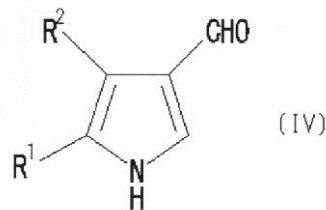


- 10 en donde  $R^1$  es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor,  $R^3$  es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y  $R^4$  es un grupo alquilo, o una sal del mismo, que comprende:

(I) reducir un compuesto representado por la fórmula

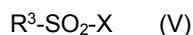


- 15 en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, e hidrolizar el producto reducido para obtener un compuesto representado por la fórmula

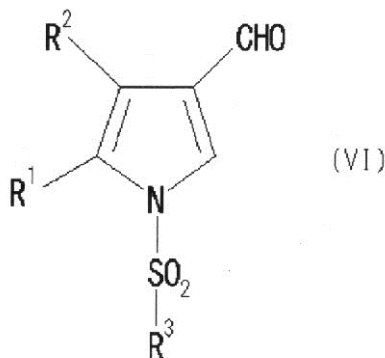


en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo,

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



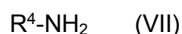
en donde  $R^3$  es según se ha definido con anterioridad, y X es un grupo lábil, o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto representado por la fórmula



5

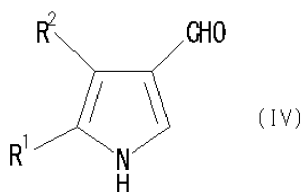
en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, y

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



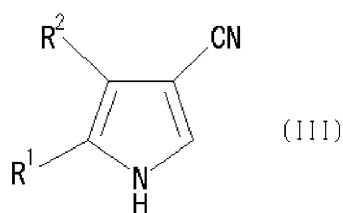
en donde  $R^4$  es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, en presencia de un agente reductor.

10 El compuesto de fórmula (III) producido por el método (1) mencionado anteriormente puede usarse en un método para producir un compuesto representado por la fórmula



15

en donde  $R^1$  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 sal del mismo, que comprende reducir un compuesto representado por la fórmula

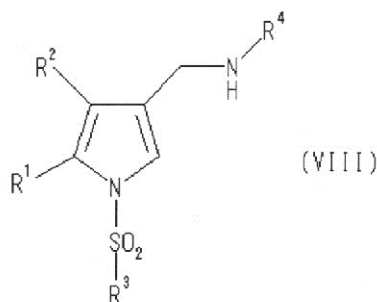


en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o una sal del mismo, e hidrolizar el producto reducido;

Efecto de la invención

20 Según el método descrito aquí, dado que se obtiene un compuesto de sulfonilpirrol en una etapa corta en comparación con los métodos convencionales, el compuesto de sulfonilpirrol puede ser producido a bajo coste.

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



en donde R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (que en lo que sigue a veces se abrevia como compuesto (VIII)) o una sal del mismo. El compuesto (VIII) o una sal del mismo, muestra un efecto inhibitorio altamente intenso de bomba de protones. Puesto que el compuesto VIII, o una sal del mismo, inhibe la actividad reversiblemente de bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) y de una manera inhibitoria antagonista de K<sup>+</sup> para suprimir consiguientemente la secreción de ácido, se menciona a veces como bloqueante de ácido competitivo de potasio: P-CAB o como un antagonista de bomba de ácido (APA). El compuesto (VIII), o una sal del mismo, expresa con rapidez acción, y muestra máxima eficacia a partir de la administración inicial. Además, se caracteriza por una pequeña influencia de polimorfismos del metabolismo (dispersión entre pacientes), baja citotoxicidad, actividad inhibitoria débil de citocromo P450 (CYP) y actividad inhibitoria de hERG, y larga duración de su acción. Por lo tanto, el compuesto (VIII), o una sal del mismo es útil como agente clínicamente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroideos, úlcera debida a estrés postoperatorio, 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 esteroideos y similares. Puesto que el compuesto (VIII), o una sal del mismo, muestra baja toxicidad y es superior en cuanto a solubilidad en agua, cinética *in vivo* y expresión de eficacia, resulta útil como composición farmacéutica. Además, puesto que el compuesto (VIII), o una sal del mismo, es estable incluso bajo condiciones ácidas, puede ser administrado oralmente a modo de tableta convencional y similares sin ser formulado como preparación recubierta entérica. Esto tiene como consecuencia que la preparación de la tableta y similares puede ser más pequeña, lo que resulta ventajoso debido a que puede ser tragada fácilmente por pacientes que tengan dificultad de tragar, en particular los ancianos y los niños. Adicionalmente, dado que carece del efecto de liberación sostenida proporcionado por las preparaciones recubiertas entéricas, la expresión de una acción supresora de secreción de ácido gástrico es rápida, y el alivio de síntomas tales como el dolor y similares, es rápido.

### 30 Descripción detallada de la invención

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

Los ejemplos del átomo de halógeno para X<sub>1</sub> incluyen cloro, bromo y similares.

35 Los ejemplos del "grupo hidrocarbilo" del "grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido" para R<sup>1</sup> incluyen una cadena o grupo hidrocarbilo cíclico (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc.). De estos, se prefiere una cadena o grupo hidrocarbilo cíclico que tenga un número de carbonos de 1 a 16 y similares.

Los ejemplos de "alquilo" incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "alqueno" incluyen alqueno C<sub>2-6</sub> (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.

40 Los ejemplos de "alquino" incluyen alquino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, etc.) y similares).

Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares).

45 Los ejemplos de "arilo" incluyen arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo, etc.) y similares).

Los ejemplos de "aralquilo" incluyen aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, fenil-alquilo C<sub>1,6</sub> tal como bencilo, fenetilo,

difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo y similares, naftilalquilo C<sub>1,6</sub>, difenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, etc.) y similares).

5 Cuando el grupo hidrocarbilo mencionado en lo que antecede es alquilo, alqueno o alquino, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C<sub>1-6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio C<sub>1-6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltío, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) monoalquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C<sub>1,6</sub>)-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) (alquil C<sub>1,6</sub>)-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C<sub>1,6</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquilo C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C<sub>6-14</sub>)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil C<sub>1,6</sub>)-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C<sub>6-14</sub>)-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 a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

Adicionalmente, cuando el grupo hidrocarbilo mencionado anteriormente es cicloalquilo, arilo o aralquilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (6) ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio C<sub>1-6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltío, fenetiltio, 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 C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C<sub>1,6</sub>)-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25)

carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C<sub>1,6</sub>-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, etc.), (31) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, etc.), (38) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C<sub>6-14</sub>)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil C<sub>1,6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C<sub>6-14</sub>)-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 a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C<sub>1,3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (50) un grupo C<sub>1,6</sub>-alquilo (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 alqueno C<sub>2,6</sub> (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 alquino C<sub>2,6</sub> (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, etc.), (53) mono-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.), y (54) heterociclic-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R<sup>1</sup> incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado) y similares, o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado) y similares, con un anillo de benceno; o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado) y similares, preferiblemente un grupo formado por condensación del grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado) 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 donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2- o 3-tienil-1,1-dióxido), oxazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo), piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo), piridilo en donde un átomo de nitrógeno está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridil-N-óxido), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo), piridazinilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno está(n) oxidados (por ejemplo, 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-óxido), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), pirimidinilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno está(n) oxidados (por ejemplo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-óxido), pirazinilo, piperidinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 1- o 2-piperazinilo), indolilo (por ejemplo, 3H-indol-2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranilo), tiopiranilo en donde el

átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopianil-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 y similares (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 hidrocarbilo” para el R<sup>1</sup> mencionado con anterioridad es cicloalquilo, arilo o aralquilo. El número de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3.

Los ejemplos de “grupo alquilo” del “grupo alquilo opcionalmente sustituido” para R<sup>2</sup> incluyen grupos alquilo C<sub>1,6</sub> tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, y similares.

Como sustituyente que posee opcionalmente el “grupo alquilo”, se pueden mencionar (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C<sub>1,6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, feniloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio C<sub>1,6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, feniltio, feniltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.) (12) amino, (13) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C<sub>1,6</sub>)amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C<sub>1,6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C<sub>6-14</sub>)carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C<sub>1,6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C<sub>6-14</sub>)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C<sub>6-14</sub>)-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 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos elegidos a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.), (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.), (48) alquilen C<sub>1,3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), y (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

El número de sustituyentes es de 1 a 3.

Como “grupo acilo” para R<sup>2</sup>, se puede mencionar un grupo acilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, el cual se deriva del ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden usar grupos alcanilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, formilo; alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares; etc.), grupos (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo naftalencarbonilo, etc.), grupos alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), grupos (ariloxi C<sub>6-14</sub>)-carbonilo (por ejemplo, un grupo fenoxicarbonilo),



5 grupos (aralquil C<sub>7-19</sub>)-carbonilo (por ejemplo, fenilalquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo tal como bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo y similares benzhidrilcarbonilo, naftil(alquil C<sub>1-4</sub>)carbonilo tal como naftiletilcarbonilo y similares, etc.), grupos (aralquilo C<sub>7-19</sub>)-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenil(alquil C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y similares, etc.), un grupo heterociclil-carbonilo de 5 o 6 miembros o grupos heterociclil-carbonilo condensados del mismo (por ejemplo, un grupo heterociclilo 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 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 y similares; 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; 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 donde el átomo de nitrógeno está oxidado tal como 2-, 3- o 4-piridil-N-oxidocarbonilo y similares; piridazinilcarbonilo tal como 3- o 4-piridazinilcarbonilo y similares; piridazinilcarbonilo en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tal como 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-oxidocarbonilo y similares; pirimidinilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-pirimidinilcarbonilo y similares; pirimidinilcarbonilo en donde 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 y similares; tiopiranilcarbonilo tal como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo y similares; quinolilcarbonilo tal como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilcarbonilo y similares; 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 y similares (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, etc.) y similares), un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono o dioxidado y similares), tal como 2-pirrolilacetilo, 3-imidazolilacetilo, 5-isoxazolilacetilo y similares, y similares.

35 Con relación al sustituyente del grupo acilo, por ejemplo, cuando el grupo acilo mencionado anteriormente es un grupo alcanoilo o un grupo alcoxi-carbonilo, el grupo acilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquiltio (por ejemplo, alquiltio C<sub>1-4</sub> tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio y similares, y similares), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1,6</sub> tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi y similares, y similares), grupos nitro, grupos alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi C<sub>1,6</sub>-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(alquilC<sub>1,6</sub>-amino tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiloetilamino, di-(n-propilo)amino, di-(n-butilo)amino y similares, y similares), grupos alcoxiimino (por ejemplo, alcoxiimino tal como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexiloxiimino y similares, y similares) o hidroxiiimino.

45 Cuando el grupo acilo mencionado anteriormente es un grupo aril-carbonilo, un grupo ariloxi-carbonilo, un grupo aralquil-carbonilo, un grupo aralquiloxi-carbonilo, un grupo heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) grupos alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1,6</sub> 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 C<sub>3-6</sub> tal como ciclohexilo y similares, y similares), grupos alquenilo (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-6</sub> tal como alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo y similares, y similares), grupos alquinilo (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> tal como propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo y similares, y similares), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1,6</sub> tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi y similares, y similares), grupos acilo (por ejemplo, alcanoilo C<sub>1-7</sub> tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares, y similares; (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilo tal como benzoilo, naftalencarbonilo y similares; alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares; (ariloxi C<sub>6-14</sub>)-carbonilo tal como fenoxicarbonilo y similares; (aralquil C<sub>7-19</sub>)-carbonilo tal como fenilalquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo y similares) y similares; (aralquil C<sub>7-19</sub>)-oxi-carbonilo tal como fenilalquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo y similares) y similares, y similares] nitro, amino, hidroxil, ciano, sulfamoilo, mercapto, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o grupos alquiltio (alquiltio C<sub>1-4</sub> tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isobutiltio y similares, y similares).

Los ejemplos de "grupo hidroxil opcionalmente sustituido" para R<sup>2</sup> incluyen hidroxil; alcoxi C<sub>1,6</sub> (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 C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), aralquiloxi C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), alquilo C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (aril C<sub>6-14</sub>)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), alcoxi C<sub>1,6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), mono(alquil C<sub>1,6</sub>)carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), di(alquilC<sub>1,6</sub>)carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (aril C<sub>6-14</sub>)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.) y similares.
- 5
- 10 Los ejemplos de “grupo amino opcionalmente sustituido” para R<sup>2</sup> incluyen amino; mono(alquilo C<sub>1,6</sub>-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.); mono(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.); mono(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.); di(alquilC<sub>1,6</sub>-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.); di(aril C<sub>6-14</sub>)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.); di(aralquil C<sub>7-16</sub>)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.); formilamino; alquil C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.); (aril C<sub>6-14</sub>)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.); alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, etc.); (aralquilo C<sub>7-16</sub>)-oxicarbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino, etc.); alquilo C<sub>1,6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.); (aril C<sub>6-14</sub>)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), y similares.
- 15
- 20 Los ejemplos de “grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido” para R<sup>3</sup> incluyen grupos similares al “grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido” para R<sup>1</sup> mencionado anteriormente.
- Los ejemplos de “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R<sup>3</sup> incluyen grupos similares al “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R<sup>1</sup> mencionado anteriormente.
- 25 Los ejemplos de “grupo lábil” para X incluyen átomos de halógeno tal como cloro, bromo y similares, un grupo hidroxilo, 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 R<sup>4</sup> incluyen grupos alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc. y similares.
- 30 Como R<sup>3</sup>, se prefiere un “grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno” opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo (como grupo heterocíclico, se pueden mencionar grupos similares al grupo heterocíclico del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R<sup>1</sup> mencionado con anterioridad (por ejemplo, grupos heterocíclicos monocíclicos que contienen nitrógeno aromáticos de 5 ó 6 miembros tal como tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y similares, y similares) opcionalmente sustituidos por
- 35 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), (vii) oxo, y (viii) alcoxi C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.).
- 40
- 45 Como R<sup>3</sup>, en particular, se prefiere especialmente un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, grupos piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, etc.), grupos pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, etc.), grupos piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo, etc.) opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (vi)
- 50 un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), y en particular se prefiere un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia
- 55 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo). Como R<sup>3</sup>, se prefiere en particular un grupo piridilo.
- Como R<sup>1</sup>, se prefiere [1] un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,

pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilo C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (viii) un grupo alquilo C<sub>1,6</sub> sustituido con 1 a 3 hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (x) alquilo C<sub>1,6</sub>-sulfínilo (por ejemplo, metilsulfínilo, etilsulfínilo, etc.).

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

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

De estos, como R<sup>1</sup>, se prefiere [1] un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo,

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (v) acetilo, o

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

En particular, se prefiere [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

[3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo).

De los mencionados con anterioridad, una realización preferible de R<sup>1</sup> incluye [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo C<sub>1,6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, [2] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C<sub>1,6</sub>) inferior, un átomo de halógeno, alcoxi (alcoxi C<sub>1,6</sub>), ciano, acilo (por ejemplo,

acetilo), nitro y amino, y similares.

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

Con preferencia, se prefiere en particular que R<sup>2</sup> sea un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquilo C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de flúor, o un átomo de cloro, y un átomo de hidrógeno.

Como R<sup>4</sup>, se prefiere metilo o etilo, y el metilo es el particularmente preferible.

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

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

R<sup>1</sup> es, con preferencia, [1] un grupo arilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilo C<sub>1,6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (viii) un grupo alquilo C<sub>1,6</sub> sustituido con 1 a 3 hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (x) alquilo C<sub>1,6</sub>-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), etc.,

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

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

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

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquilo C<sub>1,6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de flúor o un átomo de cloro, y

R<sup>4</sup> es metilo o etilo.

En una realización particularmente preferible, R<sup>3</sup> es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) alquilo C<sub>1,6</sub>, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por

ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alcoxi C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), R<sup>1</sup> es [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C<sub>1,6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

[3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>4</sup> es metilo.

Como átomo de halógeno para X<sub>1</sub>, se prefiere el cloro o el bromo, y el cloro es el más preferible.

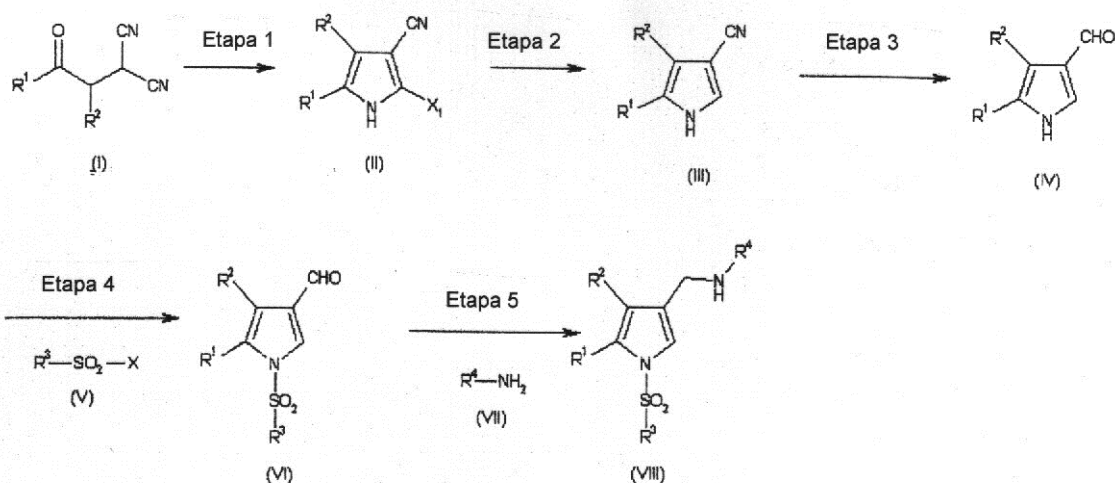
Como grupo lábil para X, se prefiere un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o similar o un grupo hidroxilo, y un átomo de halógeno es el más preferible.

Ejemplos preferidos de compuesto (VIII), que se produce usando el compuesto (III) producido por el método de la presente invención, incluyen 1-[5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il) sulfonil]-1H-pirrol-3-il)]-N-metilmetanamina o una sal del mismo, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]metanamina o una sal del mismo, 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una sal del mismo, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilosulfonil)-1H-pirrol-3-il] metanamina o una sal del mismo, y similares.

Los métodos de producción que implican el 3-cianopirrol producido por el método de la presente invención se explican con detalle en lo que sigue.

Como sales de los compuestos (I)-(VIII) en la reacción, en donde se pueden mencionar la sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos de carácter ácido o básico y similares. Los ejemplos preferibles de sal de metal incluyen sales de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal alcalino térreo 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'-dibenciletilenodiamina y similares. Los ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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

**(Método 1)**

en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad.

**Etapa 1**

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

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

- 10 El compuesto (I) o una sal del mismo, puede ser producido, 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 sal del mismo, se produce sometiendo el compuesto (II) o una sal del mismo a deshalogenación.

Como deshalogenación, se usa un método de hidrogenación catalítica.

- 15 La hidrogenación catalítica se lleva a cabo en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador de metal. Los ejemplos de catalizador de metal incluyen un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio 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). De estos, se prefiere el paladio y carbono, o el níquel Raney. La cantidad de catalizador de metal a usar es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

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

- 30 La deshalogenación se realiza en presencia de una base seleccionada a partir de una amina aromática y una amina terciaria. Como base, se pueden mencionar, por ejemplo, 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 tal como la diisopropiletilamina. La cantidad de base a usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- 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 mezclas de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 ml, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 50 ml, por 1 g de compuesto (II).

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

### Etapa 3

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

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

- 15 Los ejemplos de hidruro metálico incluyen reactivo de boro (por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de zinc, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio 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, con preferencia alrededor de 0,2 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

- 20 La reacción de reducción por hidruro de metal se realiza en general en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, clorobenceno 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 mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (III).

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

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

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

- 45 La hidrogenación catalítica se realiza en general en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol 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 mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es, en general de alrededor de 1 a alrededor de 1000 ml, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, por 1 g de compuesto (III).

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

La hidrólisis puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido o una base. Los ejemplos de ácido incluyen ácido

5 inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico), ácido carboxílico orgánico (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares), ácido sulfónico orgánico (ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, 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, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III). Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio etc. y similares. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (III).

10 La hidrólisis se realiza ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, se pueden mencionar los alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol 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), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una mezcla de los  
15 mismos. La cantidad de disolvente a usar está generalmente alrededor de 1 a alrededor de 100 ml, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 50 ml, por 1 g de compuesto (III).

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

#### 20 Etapa 4

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

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

25 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que dicho disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando avance la reacción, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol 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 mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, con preferencia 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (IV).  
30

Esta realización se realiza preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato 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 tal como diisopropiletilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, y una mezcla de los mismos y similares. La cantidad de base a usar es de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mol, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).  
35  
40

La reacción puede ser también llevada a cabo en la co-presencia de éter corona. Como éter corona se puede mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter y similares. La cantidad de éter corona a usar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).  
45

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

#### Etapa 5

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

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 conforme al método descrito en Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, páginas 1380-1385 (Maruzen Co., Ltd.).



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

5 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte para la reacción. Mientras que el disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción avance, se pueden mencionar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol 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 mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, preferiblemente 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).

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

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 preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

La reducción puede realizarse también mediante hidrogenación catalítica.

20 La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de hidrógeno y de un catalizador metálico. Los ejemplos de catalizador metálico incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio 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, cobalto Raney 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, con preferencia alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

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

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 mezcla de los mismos. La cantidad de disolvente a usar es en general de 1 a 100 ml, con preferencia 1 a 50 ml, por 1 g de compuesto (VI).

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

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

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

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

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

## Ejemplo de referencia 1

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>ClF)

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

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

punto de fusión 218-220 °C

## Ejemplo de Referencia 2

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

30 Ejemplo de referencia 3

## [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 solución de bromo (489 mmol, 78,1 g) en acetato de etilo (180 ml). Una vez terminada la adición gota a gota, la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua del grifo (375 ml) gota a gota a la temperatura interna de no más de 35 °C, se añadió sulfito de sodio (89,4 mmol, 11,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó la capa orgánica, y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 3% (374 ml) y salmuera al 10% (375 ml) para obtener una solución de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona en acetato de etilo.

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

punto de fusión 92,0-93,0 °C.

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

análisis elemental (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O)

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

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

Ejemplo de referencia 4

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

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

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

Ejemplo de referencia 5

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

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

35 Se añadió malononitrilo (14,8 g), y se añadió acetato de etilo (20 ml). Se añadió diisopropiletilamina (42,1 ml) gota a gota a aproximadamente 10 °C, y la mezcla fue agitada durante aproximadamente 3 horas. Se añadió agua (180 ml), y se separó la capa orgánica y se lavó con una mezcla de ácido clorhídrico 1 N (9 ml) y agua (90 ml), y a continuación con solución de cloruro de sodio acuosa al 10% (198 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida, se añadió metanol (180 ml), y a continuación la mezcla fue concentrada de nuevo bajo presión reducida a alrededor de 187 g. Se añadió agua (13 ml) a aproximadamente 55 °C, y la mezcla fue agitada a aproximadamente 10 °C durante alrededor de 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con una mezcla de etanol (23,1 ml) y agua (3,5 ml). Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del enunciado (32,1 g, rendimiento del 72,5%).

Ejemplo 1

45 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

50 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 fue purgado con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono al 5% (N.E. CHEMCAT, Estándar, 0,5 g). A continuación, bajo atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa), se agitó vigorosamente la mezcla a la temperatura interna de 15-25 °C durante aproximadamente 4 horas. Tras el purgado con gas nitrógeno, se extrajo el catalizador mediante filtrado, y se lavó con metanol (15 ml). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida a aproximadamente 13 g. La cantidad del contenido fue ajustada a aproximadamente 28 g con etanol. Se añadió agua (40 ml) gota a gota a la temperatura interna de 15-25 °C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla fue enfriada a la temperatura interna de 0-10 °C y agitada durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución

mixta fría de etanol y agua (1:2, 15 ml) y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (3,8 g, rendimiento del 88%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

5 análisis elemental (C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>F)

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

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

punto de fusión: 158,5-160,5 °C

Ejemplo 2

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

Se añadieron 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (25,0 g, 113 mmol), etanol (350 ml) y diisopropilamina (19,0 g, 147 mmol) en un autoclave, y se purgó el autoclave con nitrógeno. Se añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 5% (N.E. CHEMCAT, Estándar, 2,5 g) en etanol (25 ml). Bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó vigorosamente a una temperatura interna de 15-25 °C durante alrededor de 7 horas.

15 Tras el purgado con gas nitrógeno, el catalizador se retiró mediante filtrado, y se lavó con etanol (75 ml). Los filtrados fueron combinados y concentrados bajo presión reducida a aproximadamente 140 g. Se añadió agua (200 ml) gota a gota a la temperatura interna de 20-30 °C, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla fue enfriada a la temperatura interna de 0-10 °C y agitada durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de etanol y agua (1:2, 75 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (19,1 g, rendimiento del 90,7%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 de preparación 3

25 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehido

Se añadieron 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (5,0 g, 26,9 mmol) y THF (33 ml) en un matraz de cuatro bocas, y la mezcla fue disuelta a la temperatura interna de 15-25 °C. Se añadió ácido acético (55 ml) y agua (11 ml). Tras purgar con gas nitrógeno, se añadió níquel Raney (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90, 2,5 ml, peso en mojado 4 g). Bajo atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla vigorosamente a la temperatura interna de 15-25 °C durante alrededor de 3 horas. Tras el purgado con gas nitrógeno, se extrajo mediante filtrado el níquel Raney, y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió al filtrado solución de hidróxido de sodio acuosa 5 N (aproximadamente 180 ml) a la temperatura interna de 10-35 °C para ajustar la mezcla a un pH de 7 – 8, y se particionó la mezcla. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 5% (25 ml) y salmuera al 5% (25 ml). Se añadió agua (25 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se ajustó con ácido clorhídrico 6 N a un pH de 3,0 – 3,5 a la temperatura interna de 15-25 °C. Tras agitarla durante la noche, la mezcla se particionó. La capa orgánica se lavó con salmuera al 5% (25 ml), se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 18 g. Tras incrementar la temperatura interna a 65-70 °C, la mezcla se enfrió a la temperatura interna de 45-55 °C, y además se agitó durante 1 hora. Tras enfriar a la temperatura interna de 15-25 °C, se añadió n-heptano (25 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, la mezcla fue agitada a la temperatura interna de 0-10 °C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo:n-heptano (1:2, 15 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se logró un peso constante para obtener el compuesto del enunciado (23,9 g, rendimiento del 78%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

45 análisis elemental (C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NOF)

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

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

punto de fusión: 123,0-126,0 °C

## Ejemplo de preparación 4

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF)

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

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

punto de fusión: 106-108 °C

## Ejemplo de preparación 5

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

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SF)

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

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

punto de fusión: 203-205 °C

## Ejemplo de preparación 6

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

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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.

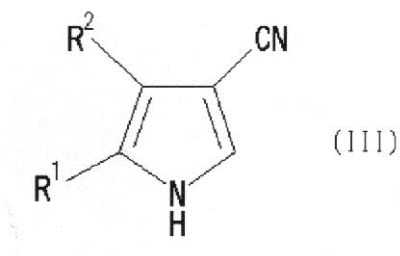
**Aplicabilidad industrial**

El compuesto de 3-cianopirrol (III) obtenido mediante el método de la presente invención, es útil como intermedio para producir compuesto de sulfonilpirrol (VIII), que es útil como inhibidor de secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones).

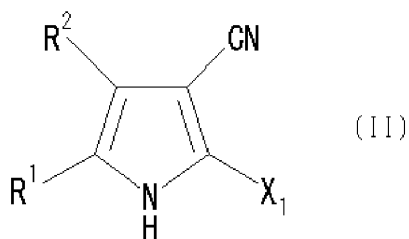
Esta solicitud está basada en la solicitud de patente nº 2009-042975 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

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



5 en donde R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal de los mismos, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula



10 en donde X<sub>1</sub> es un átomo de halógeno y otros símbolos son como se han definido antes, o una de sus sales, a deshalogenación en presencia de una fuente de hidrógeno, un catalizador metálico y una base seleccionada de una amina aromática y una amina terciaria.