

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 438**

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 19199941 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021** EP 3613734

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:

07.03.2022

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 2 898 438 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

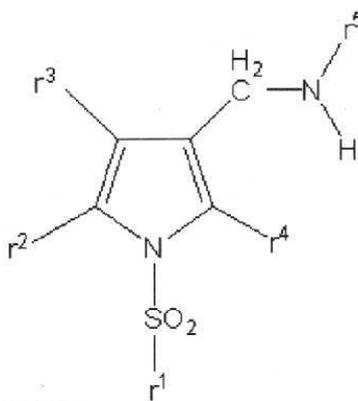
Campo técnico

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

Antecedentes de la invención

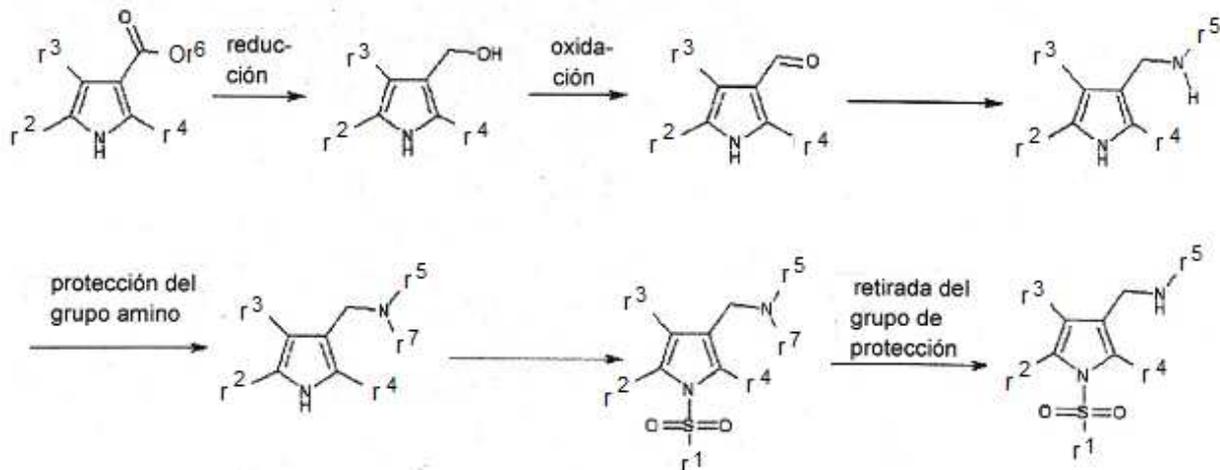
10 Un compuesto de pirrol que tiene un grupo sulfonilo sustituido en la posición 1 (mencionado en lo que sigue como compuesto de sulfonilpirrol), es útil como inhibidor de la secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones), un medicamento terapéutico para una enfermedad neoplásica o una enfermedad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

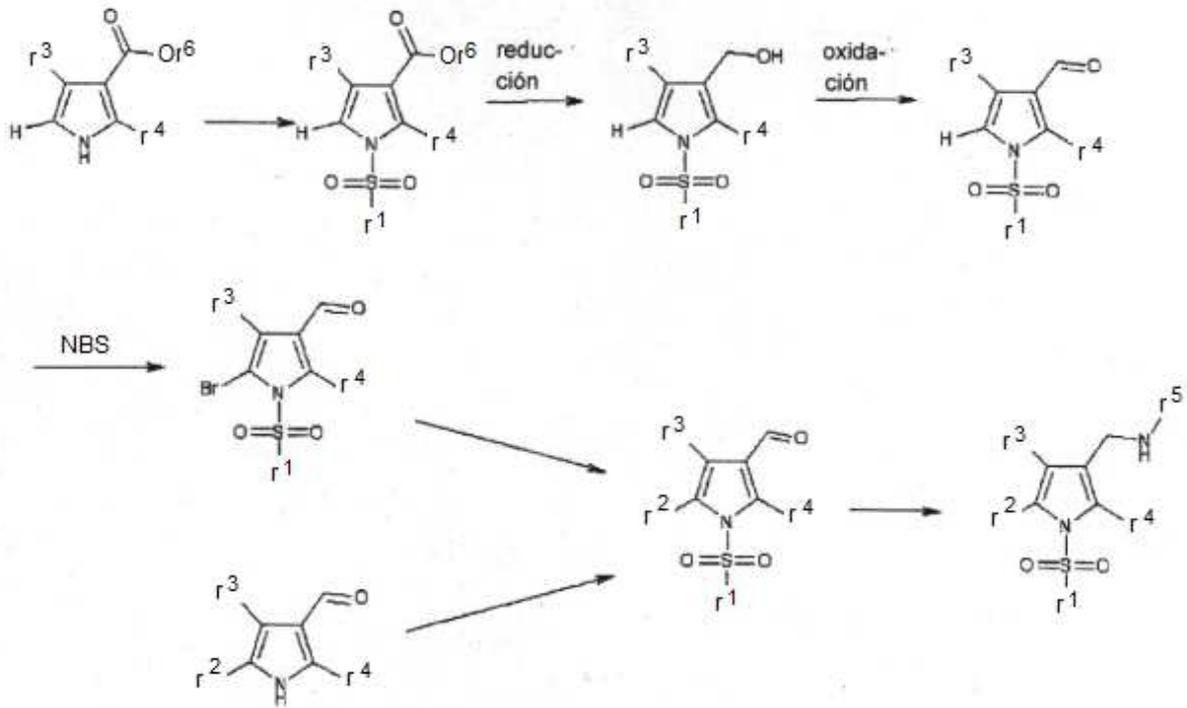
Por ejemplo, el documento de patente 2 describe, como compuesto que tiene actividad supresora de la secreción de ácido, un compuesto representado por la fórmula:



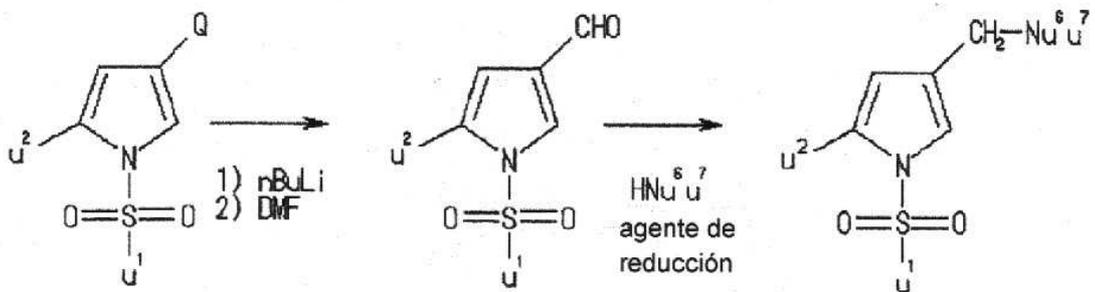
15 en donde r¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo, en donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente condensado con un anillo de benceno o un heterociclo posee opcionalmente sustituyente(s),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

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





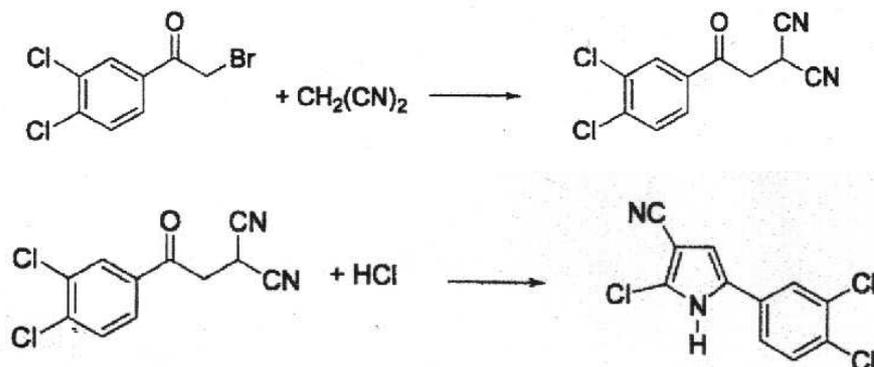
El documento de patente 3 describe el método de producción siguiente de un compuesto de sulfonilpirrol:



en donde Q es cloro, bromo o yodo.

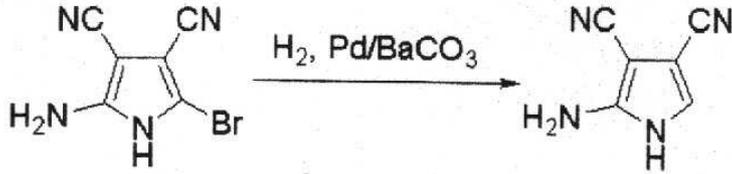
- 5 Por otra parte, se conoce el método que sigue como método de producción de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol.

Documento de patente 4

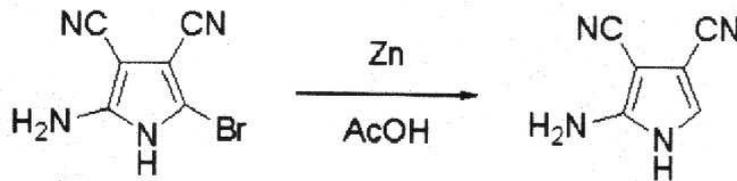


Como método para la producción de un compuesto de 3-cianopirrol a partir de un compuesto de 2-halógeno-3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

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

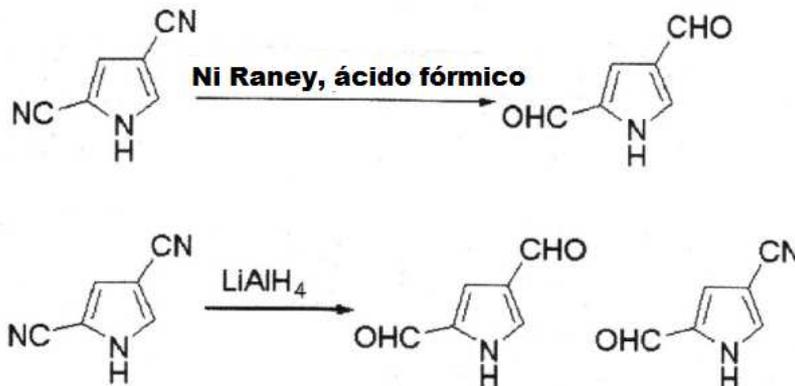


5 Documento no de patente 3



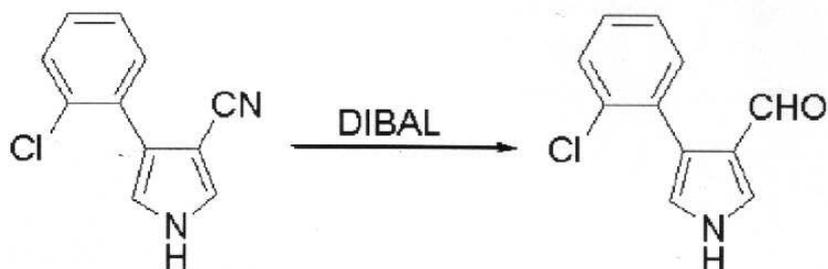
Como método para la producción de un compuesto de 3-formilpirrol a partir de un compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los métodos siguientes.

Documento no de patente 4



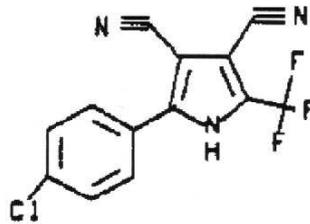
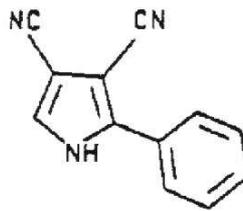
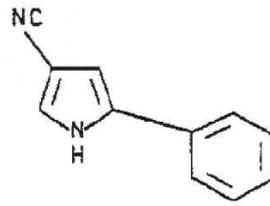
10

Documento de patente 5

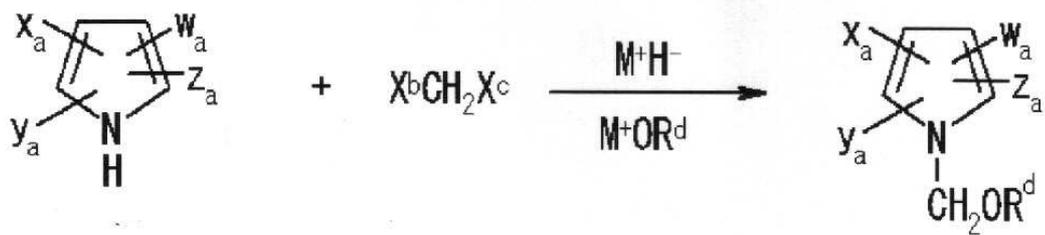


Además, como compuesto de 3-cianopirrol, se conocen los siguientes compuestos.

Documento de patente 6



Documento de patente 7



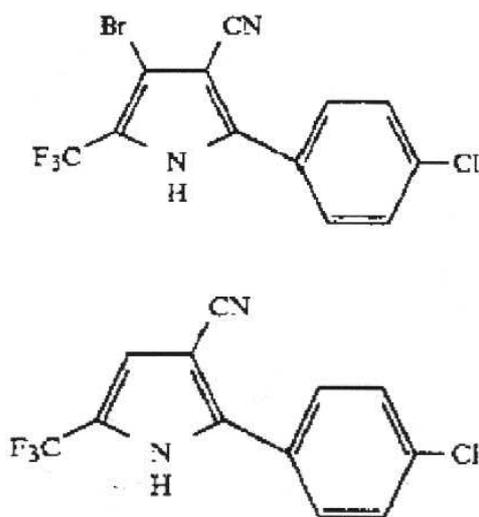
5

Tabla 1

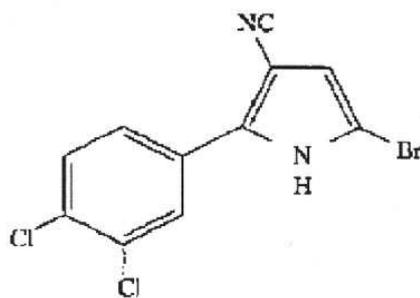
Wa	Xa	Ya	Za	R ^d
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p(CF ₃ O)-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Br	3-Br	5-(p-Cl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
4-NO ₂	2-Cl	3-Cl	5-(p-Br-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
e-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-CF ₃ -C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(3,4-diCl-C ₆ H ₅)	C ₂ H ₅
3-CN	4-Cl	5-Cl	2-(p-Cl-C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

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

Documento de patente 8



5 Documento de patente 9



Documento de patente 10

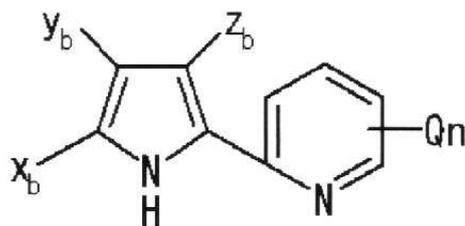


Tabla 2

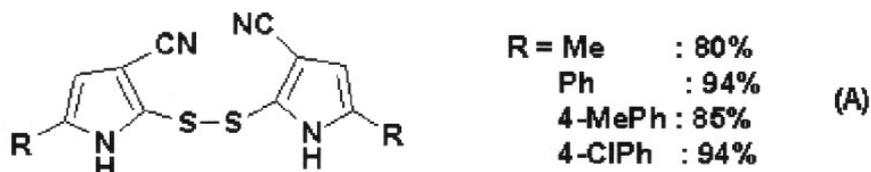
Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-5	3-Cl	H	CN	H
2-6	3-Cl	CH ₃	CN	H
2-7	3-Cl	Cl	CN	H
2-8	3-Cl	Br	CN	H
2-31	3-Cl	H	CN	CH ₃
2-32	3-Cl	H	CN	CHO
2-57	3-Me	H	CN	H
2-58	3-Me	CH ₃	CN	H
2-59	3-Me	Cl	CN	H
2-60	3-Me	Br	CN	H
2-72	3-Me	H	CN	CH ₃
2-73	3-Me	H	CN	CHO
2-92	3-ciclopropilo	H	CN	H
2-93	3-ciclopropilo	CH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

Tabla 3

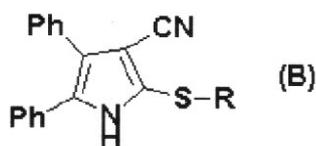
Compuesto Núm.	Qn	x _b	y _b	z _b
2-128	5-ciclopropilo	H	CN	H
2-129	5-ciclopropilo	CH ₃	CN	H
2-130	5-ciclopropilo	Cl	CN	H
2-131	5-ciclopropilo	Br	CN	H
2-145	5-ciclopropilo	H	CN	CH ₃
2-146	5-ciclopropilo	H	CN	CHO
2-157	5-Et	H	CN	H
2-158	5-Et	CH ₃	CN	H
2-159	5-Et	Cl	CN	H
2-160	5-Et	Br	CN	H
2-175	5-Et	H	CN	CH ₃
2-176	5-Et	H	CN	CHO
2-195	3-C≡CH	H	CN	H
2-196	3-C≡CH	CH ₃	CN	H
2-197	3-C≡CH	Cl	CN	H
2-198	3-C≡CH	Br	CN	H
2-212	3-C≡CH	H	CN	CH ₃
2-213	3-C≡CH	H	CN	CHO

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

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



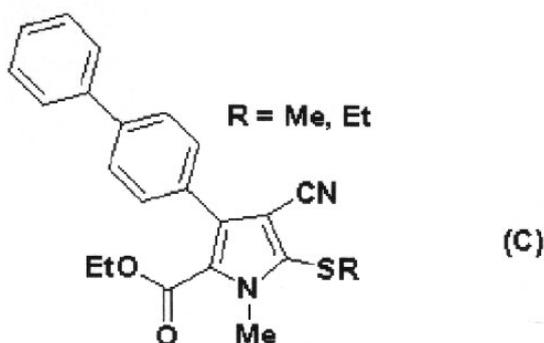
el documento no de patente 6 describe el derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



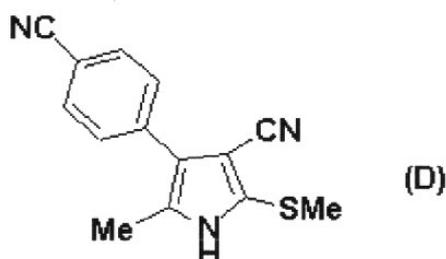
5



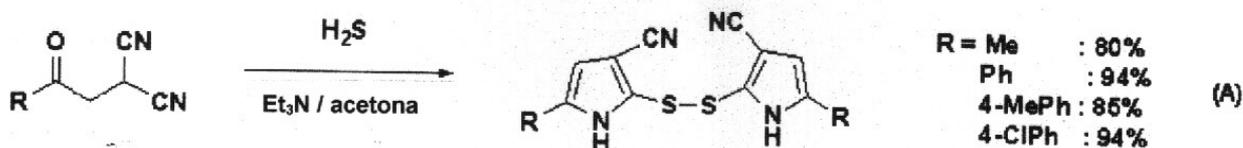
el documento de patente 11 describe el derivado (C) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3:



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

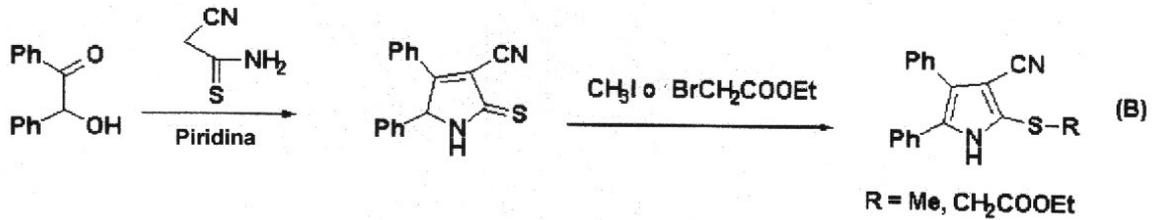


- 10 Como método de síntesis de estos derivados de 2-mercaptopirrol que tienen un grupo ciano en la posición 3, el documento no de patente 5 describe, como se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (A) de mercaptopirrol mediante una reacción de un derivado de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

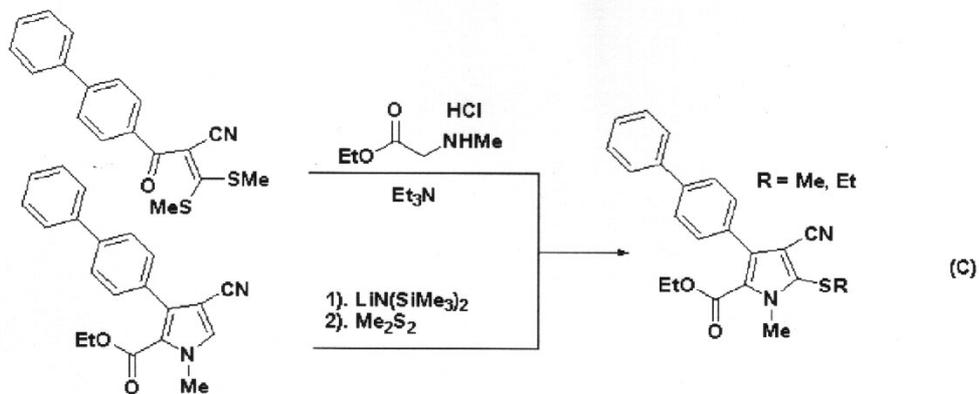


- 15 Adicionalmente, el documento no de patente 6 describe, según se muestra en el esquema de reacción que sigue, un método de síntesis del derivado (B) de 2-mercaptopirrol que tiene un grupo ciano en la posición 3; sin embargo, no es mediante una reacción de cierre de anillo de un derivado de (2-oxoetil)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

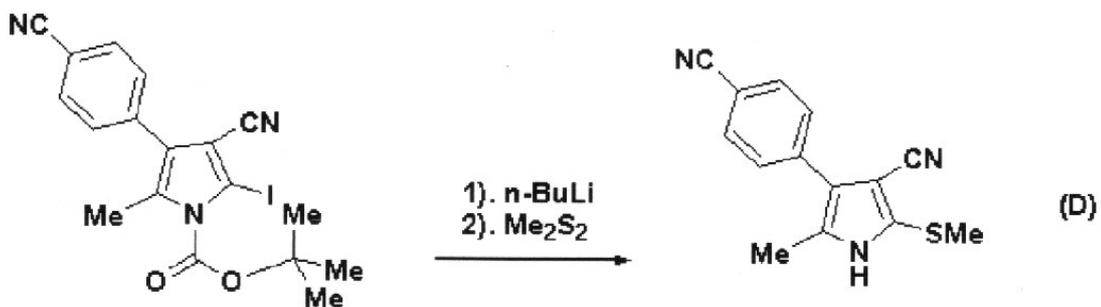
Además, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



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



10 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) malonitrilo y un compuesto de azufre. Adicionalmente, no se describe ninguna reacción de desulfuración del derivado de 2-mercaptopirrol obtenido.



Los documentos de patente 13 y 14, y el documento no de patente 7, describen compuestos de pirrol y métodos de fabricación de los mismos.

15 Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2006/036024

Documento de patente 2: WO2007/026916

Documento de patente 3: WO2004/103968

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

Documento de patente 5: Patente US núm. 4.904.687

Documento de patente 6: EP-A-358047

Documento de patente 7: EP-A-491136

Documento de patente 8: Patente US núm. 5.359.090

Documento de patente 9: Patente US núm. 5.563.279

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

5 Documento de patente 11: WO 2005/040110

Documento de patente 12: WO2006/064944

Documento de patente 13: WO2007/110344

Documento de patente 14: WO2008/108380

Documentos no de patentes

10 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

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

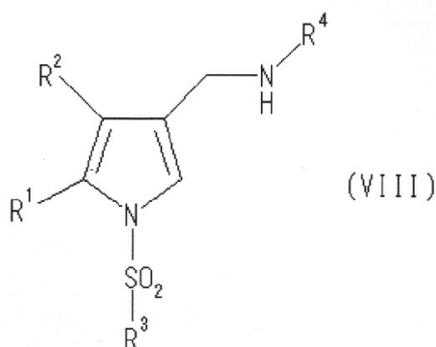
15 Documento no de patente 6: Tetrahedron, 1991, vol. 47, página 8243

Documento no de patente 7: Chemical and pharmaceutical bulletin, 2002, vol. 50, núm. 6, pgs 754-759

Sumario de la invención

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

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

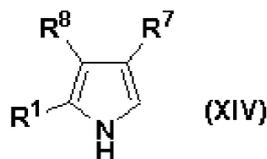


25 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de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

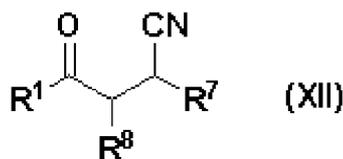
Por consiguiente, la presente invención se refiere a la invención siguiente:

30

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

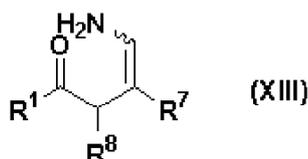


5 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende someter a reducción un compuesto representado por la fórmula



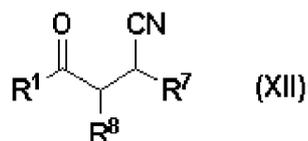
en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, y someter a ciclación el producto reducido;

10 (2) un método para producir un compuesto representado por la fórmula



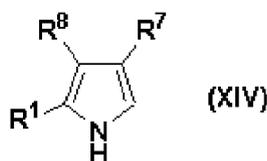
15 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende

someter un compuesto representado por la fórmula

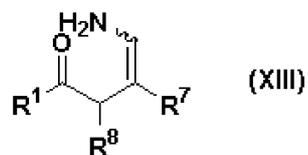


en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo, a una reacción de reducción;

(3) un método para producir un compuesto representado por la fórmula



20 donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende ciclar un compuesto representado por la fórmula

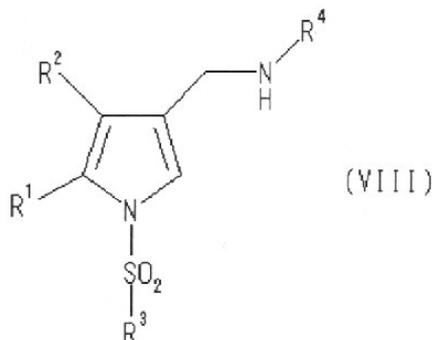


25 en donde cada símbolo es según se ha definido con anterioridad, o una sal del mismo.

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 compuesto de pirrol 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 la secreción de ácido, en particular un compuesto representado por la fórmula (VIII):

5



10

15

20

25

30

en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, R³ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es un grupo alquilo (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⁺/K⁺-ATPasa) y de una manera inhibitoria antagonista de K⁺ para suprimir consiguientemente la secreción de ácido, se menciona a veces como bloqueante de ácido competitivo de potasio: P-CAB o como un antagonista de bomba de ácido (APA). El compuesto (VIII), o una sal del mismo, expresa con rapidez acción, y muestra máxima eficacia a partir de la administración inicial. Además, se caracteriza por una pequeña influencia de polimorfismos del metabolismo (dispersión entre pacientes), baja citotoxicidad, actividad inhibitoria débil de citocromo P450 (CYP) y actividad inhibitoria de hERG, y larga duración de su acción. Por lo tanto, el compuesto (VIII), o una sal del mismo es útil como agente clínicamente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroides, úlcera debida a estrés postoperatorio, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis erosiva; enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático); esófago de Barrett, dispepsia funcional; cáncer gástrico; linfoma MALT estomacal; hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera de estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo o recurrencia de úlcera debido a agentes antiinflamatorios no esteroides 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 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 la secreción de ácido gástrico es rápida, y el alivio de síntomas tales como dolor y similares, es rápido.

35 Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

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

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

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

- 5 Los ejemplos de "aralquilo" incluyen aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1,6} tal como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, naftil-alquilo C_{1,6}, difenil-alquilo C₁₋₄, etc.) y similares.

10 Cuando el grupo hidrocarburo mencionado en lo que antecede es alquilo, alqueno o alquino, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenilmetiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi), (8) mercapto, (9) alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, 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 C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difenilmetiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) (mono-aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C_{1,6})-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) (alquil C_{1,6})-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C₆₋₁₄)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquilo C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina-1-ilo, piperidino, piperazina-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepina-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 C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), y similares.

Adicionalmente, cuando el grupo hidrocarburo mencionado anteriormente es cicloalquilo, arilo o aralquilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difenilmetiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (10) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenotiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difenilmetiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) monoalquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril C₆₋₁₄)-

amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C₆₋₁₄)-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C₆₋₁₄)-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C_{1,6}-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benziloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil C_{1,6}-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidina-1-ilo, piperidino, piperazina-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepina-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 C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.), (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (50) un grupo C_{1,6}-alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (52) un grupo alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, etc.), (53) mono-cicloalquilo (C₃₋₇)-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.), y (54) heterocicliil-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 R¹ incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado) 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), perhidroazepinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-perhidroazepinilo), perhidroazocinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-perhidroazocinilo), 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-

5 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),
 10 piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranilo), tiopiranilo en donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranil-1,1-dióxido), morfolinilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-morfolinilo), tiomorfolinilo, quinolilo (por ejemplo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo), isoquinolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo), naftiridinilo tal como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilo 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.

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

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

20 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_{1,6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.), que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (6) ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) araloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenotiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio C_{1,6} (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (10) ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenotiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.) (12) amino, (13) mono(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono(aril C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono(aralquil C₇₋₁₆)amino (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di(alquil C_{1,6})amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di(aril C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di(aralquil C₇₋₁₆)amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono(alquil C_{1,6}-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di(alquil C_{1,6})carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) (aril C₆₋₁₄)carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino), (36) (aril C₆₋₁₄)-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C_{1,6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C_{1,6}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) (aril C₆₋₁₄)-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) (aril C₆₋₁₄)-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C_{1,6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di(alquil C_{1,6})carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) (aril C₆₋₁₄)-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 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, piperazino-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_{1,3}-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.), y (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

El número de sustituyentes es de 1 a 3.

60 Como “grupo acilo” para R², se puede mencionar un grupo acilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, el cual se deriva del ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden usar grupos alcanoilo C₁₋₇ (por ejemplo, formilo; alquil C_{1,6}-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares, etc.),

5 grupos (aril C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, benzoilo naftalencarbonilo, etc.), grupos alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), grupos (ariloxi C₆₋₁₄)-carbonilo (por ejemplo, un grupo fenoxicarbonilo, etc.), grupos (aralquilo C₇₋₁₉)-carbonilo (por ejemplo, fenilalquilo C₁₋₄-carbonilo tal como bencilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo y similares, benzhidrilcarbonilo, naftil(alquil C₁₋₄)carbonilo tal como naftiletilcarbonilo y similares, etc.), grupos (aralquilo C₇₋₁₉)-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenil(alquil C₁₋₄)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 heterociclil 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-ilocarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilocarbonilo y similares; tetrazolilcarbonilo tal como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilocarbonilo 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-ilocarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilocarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilocarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilocarbonilo y similares; tiazolilcarbonilo tal como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo y similares; isotiazolilcarbonilo tal como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo y similares; tiadiazolilcarbonilo tal como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilocarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilocarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilocarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilocarbonilo 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 y similares; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo tal como 3H-indol-2- o 3-ilocarbonilo y similares; 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-ilocarbonilo y similares); naftiridinilcarbonilo tal como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilcarbonilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilocarbonilo y similares); tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilocarbonilo y similares); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilocarbonilo y similares); cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilocarbonilo 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.

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

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

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

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

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

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

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 R⁴ incluyen grupos alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

30 Los ejemplos del "grupo carboxilo sustituido" para R⁷ incluyen alcoxi C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo).

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

35 Los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R⁸ incluyen grupos similares al "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para el R¹ mencionado anteriormente.

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

50 Como R³, en particular, se prefiere especialmente un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, grupos piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, 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_{1,6} (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_{1,6} (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) un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1,6} (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_{1,6} (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), y (ii) alcoxi C_{1,6} (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 R³, se prefiere en particular un grupo piridilo.

Como R¹, se prefiere

[1] un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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 C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilo C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (viii) un grupo alquilo C_{1,6} sustituido con 1 a 3 hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio C_{1,6} (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_{1,6}-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_{1,6} (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_{1,6} (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 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo inferior (específicamente C₁₋₆) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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 R¹, se prefiere

[1] un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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_{1,6} (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_{1,6} (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 C₁₋₆) (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_{1,6} (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_{1,6} (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_{1,6} (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

5 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente C₁₋₆) (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).

10 De los mencionados con anterioridad, una realización preferible de R¹ incluye [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo C_{1,6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, [2] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C_{1,6}) inferior, un átomo de halógeno, alcoxi (alcoxi C_{1,6}), ciano, acilo (por ejemplo, acetilo), nitro y amino, y similares.

15 Como R¹, 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 R² sea un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquilo C_{1,6}-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 R⁴, se prefiere metilo o etilo, y el metilo es el particularmente preferible.

20 Las realizaciones preferibles mencionadas con anterioridad de los sustituyentes para R¹ a R⁴ pueden ser opcionalmente combinadas para conseguir una realización preferible.

En una realización preferible, por ejemplo,

25 R³ 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_{1,6} (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_{1,6} (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_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), y (vii) alcoxi C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.);

R¹ es

35 [1] un grupo arilo C_{1,6} (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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 C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilo C_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (viii) un grupo alquilo C_{1,6} sustituido con 1 a 3 hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio C_{1,6} (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_{1,6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.),

45 [2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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,

55 [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 C₁₋₆) (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_{1,6} (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 biperidilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo); R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquilo C_{1,6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de flúor o un átomo de cloro, y R⁴ es metilo o etilo.

5 En una realización particularmente preferible, R³ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) alquilo C_{1,6}, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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_{1,6} (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),

R¹ es [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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),

15 [2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo C_{1,6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 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

20 [3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), y (ii) alquilo inferior (específicamente C₁₋₆) (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

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

25 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.

Como R₇, es preferible un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁₋₄ carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), y es más preferible un grupo ciano.

30 Como R₈, es preferible un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquil C₁₋₆ carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de flúor o un átomo de cloro

Ejemplos preferidos de compuesto (VIII), que se produce usando un compuesto (XIV) producido por el método de la presente invención, incluyen:

35 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-il]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.

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

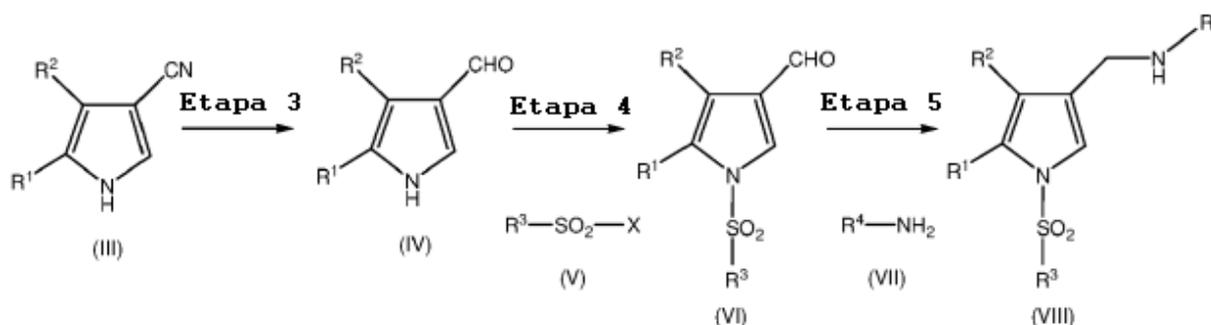
45 Como sales de los compuestos (I)-(XVII) en la reacción, en donde se pueden mencionar la sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Los ejemplos preferibles de sal de metal incluyen 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, dicitlohexilamina, N,N'-dibencilenodiamina 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.

55 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)

Método para producir compuesto (VIII) a partir de compuesto (III)



5

en donde X es un grupo lábil y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa 3

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

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

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).

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), 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).

25 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.

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).

35 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).

40 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).

5 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.

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

20 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 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 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).

25 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.

Etapa 4

30 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).

35 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).

40 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).

45 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).

55 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

5 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.

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.).

10 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).

15 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).

20 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.

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

La reducción puede realizarse también mediante hidrogenación catalítica.

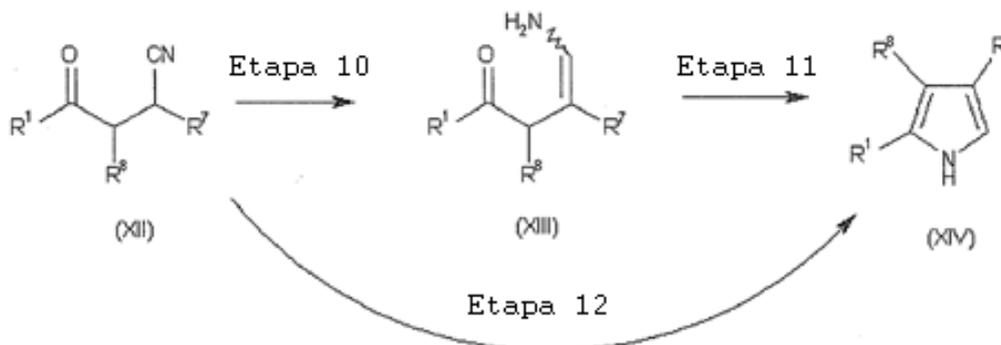
25 La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de hidrógeno y de un catalizador metálico. Los ejemplos de catalizador metálico incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, paladio y carbono, hidróxido de paladio y carbono, óxido de paladio y similares), catalizador de 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) 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).

35 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).

40 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).

45 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.

(Método 4)



donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Etapa 10

- 5 El compuesto (XIII) o una sal del mismo se puede producir sometiendo el compuesto (XII) o una sal del mismo a una reacción de reducción.

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

- 10 La hidrogenación catalítica se puede realizar en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico. Los ejemplos del catalizador metálico incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de paladio, paladio soportado por un soporte como cerámica, celulosa, resina y similares, y similares), catalizador de níquel (por ejemplo, níquel Raney y similares), catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, platino sobre carbono y similares), catalizador de rodio (por ejemplo, rodio sobre carbono y similares), catalizador de cobalto (cobalto Raney y similares) y similares. De estos, es preferible el paladio sobre carbono o el níquel Raney. La cantidad de catalizador metálico que se utilizará es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (XII).

- 15 Como fuente de hidrógeno, se pueden mencionar hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares. Cuando se usa una fuente de hidrógeno distinta del hidrógeno gaseoso, se usa un compuesto de una fuente de hidrógeno en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 moles, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 moles, particularmente de preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

- 20 La hidrogenación catalítica se realiza generalmente en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de 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, éter dietílico, 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 que se utilizará es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ml, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 ml, por 1 g de compuesto (XII)..

- 30 La presión de hidrógeno a la que se lleva a cabo la reacción es generalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 atm, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 atm. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

- 35 El compuesto (XII) o una sal del mismo se puede producir de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, JP-A-6-9554 y similares, o un método análogo al mismo.

Etapa 11

El compuesto (XIV) o una sal del mismo se puede producir sometiendo a ciclación el compuesto (XIII) o una sal del mismo.

- 40 La reacción de ciclación se realiza preferiblemente en condiciones ácidas. Como ácido a utilizar, se pueden mencionar ácido carboxílico orgánico (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y similares), ácido sulfónico orgánico (ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares), ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,

ácido nítrico y similares) y similares. La cantidad de ácido que se utilizará es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 moles, por 1 mol de compuesto (XIII).

5 Esta reacción se realiza ventajosamente utilizando un disolvente inerte para la reacción. Dicho disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance, y se pueden mencionar alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol, butanol y similares), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo y similares), éteres (p. ej., éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (p. ej., acetato de etilo y similares), amidas (p. ej., N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y similares), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético y similares), agua y una mezcla de los
10 mismos. La cantidad de disolvente que se utilizará es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ml, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 ml, por 1 g de compuesto (XIII).

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

15 Etapa 12

El compuesto (XIV) o una sal del mismo también se puede obtener sometiendo el compuesto (XIII) o una sal del mismo obtenido en la etapa 10 antes mencionada, sin aislamiento, a una reacción de ciclación en la etapa 11 siguiente.

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

El compuesto (VIII) o una sal del mismo se puede producir a partir del compuesto (XIV) o una sal del mismo mediante el método antes mencionado para convertir el compuesto (III) en el compuesto (VIII) o un método conocido per se.

Ejemplos

25 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. Los Ejemplos 26 a 52 caen dentro del alcance de las reivindicaciones.

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

Las abreviaturas 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:
40 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
45 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
50 reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar el compuesto del enunciado (73,9 g, rendimiento del 50,2%).

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

Análisis elemental (C₁₁H₆N₂ClF)

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

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

punto de fusión 218-220 °C

5 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 (20 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a aproximadamente 17,5 g. Se añadió acetonitrilo (17,5 ml), y se añadió agua (15 ml) gota a gota a la temperatura interna de 55-65 °C. La mezcla se agitó continuamente a la temperatura interna de 55-65 °C durante 1 hora y a la temperatura interna de 20-30 °C durante 1 hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con una solución mixta fría de acetonitrilo y agua (1:1, 10 ml), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar el compuesto del enunciado (4,59 g, rendimiento del 84,2%).

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

Ejemplo de referencia 3

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

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

punto de fusión 92,0-93,0 °C.

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

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂O)

45 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

50 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.

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

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

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

Ejemplo 3

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

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

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

análisis elemental (C₁₁H₈NOF)

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

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

punto de fusión: 123,0-126,0 °C

Ejemplo 4

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

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

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

análisis elemental (C₁₆H₁₁N₂O₃SF)

- 20 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 5

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

- 25 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).

- 45 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%).

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

análisis elemental (C₂₁H₂₀N₃O₆SF)

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

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

punto de fusión: 203-205 °C

Ejemplo 6

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

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

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

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

Ejemplo 26

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

- 35 [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (3,00 g, 14,8 mmol) y THF (30 ml) se pesaron, se dispusieron en un matraz de 50 ml y se disolvieron. La mezcla fue purgada con un gas inerte, se añadió Pd-C al 5% (1,20 g, correspondientes a 2 mol% en base al Pd), y se lavó con THF (5 ml). A continuación, la mezcla se purgó con hidrógeno, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas (se realizó reducción catalítica hasta que el material de partida fue menor del 2%). El catalizador se extrajo mediante filtrado, y se lavó con THF (15 ml), y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener un producto crudo (3,32 g) del compuesto del enunciado. De éste, se suspendieron 2,44 g en acetato de etilo (5 ml)/n-hexano (5 ml), y la suspensión fue agitada durante 0,5 horas. La suspensión se filtró mediante succión, se lavó con acetato de etilo (2 ml)/n-hexano (2 ml), y se secó bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del enunciado (1,47 g, rendimiento del 65,9%).

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

análisis elemental (C₁₁H₉N₂OF)

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

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

punto de fusión 119,5-122,5 °C

50 Ejemplo 27

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

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando (2-naftalen-2-ilo-2-

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

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

análisis elemental (C₁₅H₁₂N₂O)

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

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

punto de fusión 154,0-157,0 °C

Ejemplo 28

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

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

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

análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O₂)

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

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

- 25 punto de fusión 133,5-134,5 °C

Ejemplo 29

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

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

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

análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O)

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

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

punto de fusión 158,0-160,0 °C

- 40 Ejemplo 30

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

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

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

análisis elemental (C₁₂H₁₂N₂O)

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

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

punto de fusión 111,0-114,0 °C

Ejemplo 31

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

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

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

15 análisis elemental (C₁₁H₁₀N₂O)

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

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

punto de fusión 89,0-90,0 °C

Ejemplo 32

20 5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

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

25

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

30 análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

punto de fusión 169,0-171,0 °C

Ejemplo 33

35 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

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

40

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

45

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

5 Ejemplo 34

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

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

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

punto de fusión 200,5-206,5 °C

20 Ejemplo 35

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

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

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

análisis elemental (C₁₃H₁₂N₂O₂)

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

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

punto de fusión 129,0-130,0 °C

Ejemplo 36

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

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (3,4 g, rendimiento del 87,3%). Éste fue recrystalizado a partir de acetato de etilo/n-hexano (1:2) para proporcionar el compuesto del enunciado (3,1 g, rendimiento del 80,4%).

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

40 análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂O)

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

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

punto de fusión 185,0-186,0 °C

Ejemplo 37

45 5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo mediante una operación similar a la del Ejemplo 34 y usando [2-(4-metilfenil)-2-

oxoetil]propanodinitrilo (5,0 g). La cuantificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (3,4 g, rendimiento del 73,8%).

Ejemplo 38

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

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

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

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

punto de fusión 151,0-152,5 °C

Ejemplo 39

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

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,92 (dd, J = 1,6, 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 12,21 (brs, 1H).

- 20 análisis elemental (C₁₁H₈N₂)

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

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

punto de fusión 150,0-151,0 °C

Ejemplo 40

- 25 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

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

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

análisis elemental (C₁₁H₇N₂F)

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

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

punto de fusión 158,4-159,3 °C

- 35 Ejemplo 41

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

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

- 40 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,96 (dd, J = 1,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₁H₇N₂Cl)

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

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

punto de fusión 174,2-175,1 °C

Ejemplo 42

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

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

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 4H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 11,88 (brs, 1H).

análisis elemental (C₁₂H₁₀N₂)

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

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

punto de fusión 130,0-134,5 °C dec.

15 Ejemplo 43

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

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

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

análisis elemental (C₁₇H₁₂N₂)

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

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

punto de fusión 163,0-166,0 °C

25 Ejemplo 44

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

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

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

análisis elemental (C₉H₁₂N₂)

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

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

punto de fusión 101,5-103,0 °C.

Ejemplo 45

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

40 Se añadieron N,N-dimetilacetamida (4 ml), [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (500 mg, 2,47 mmol) y trietilamina (5,51 g, 54,41 mmol) en un matraz, y se enfrió con hielo. Se añadió ácido fórmico (2,28 g, 49,46 mmol) gota a gota mientras se prestaba atención a la generación de calor. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se purgó con un gas inerte. Se añadió Pd-C al 5% (N.E. CHEMCAT, 500 mg), y la mezcla se hizo reaccionar a

temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió ácido acético (2 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura externa de 50 °C durante 1 hora y 10 minutos. El catalizador se extrajo mediante filtración, y se lavó con THF (aproximadamente 5 ml). La cuantificación del filtrado mediante HPLC proporcionó el compuesto del enunciado (189 mg, rendimiento del 41,0%).

5 Ejemplo 46

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

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

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

análisis elemental (C₁₂H₁₀NO₂F)

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

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

punto de fusión 152,3-152,7 °C

Ejemplo 47

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

Ejemplo 48

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

Ejemplo 49

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

Ejemplo 50

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

40 Ejemplo 51

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

Ejemplo 52

Se pesaron [2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]propanodinitrilo (2,00 g, 9,89 mmol), ácido acético (22 ml) y THF (22 ml) y se disolvieron (bajo atmósfera de argón). A continuación, se pesaron níquel Raney (1 ml) y agua (2 ml) y se añadieron,

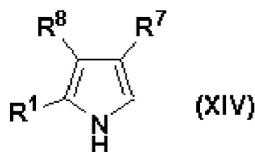
y la mezcla fue purgada con hidrógeno. Ésta se hizo reaccionar a 45-50 °C durante alrededor de 5 horas. La cuantificación del filtrado mediante HPLC dio 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (718 mg, rendimiento del 38,6%) y 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (277 mg, rendimiento del 14,8%).

Aplicabilidad industrial

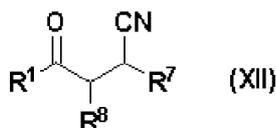
- 5 El compuesto (VIII) de sulfonilpirrol obtenido mediante el método descrito aquí, es útil como inhibidor de la secreción de ácido (inhibidor de bomba de protones).

REIVINDICACIONES

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

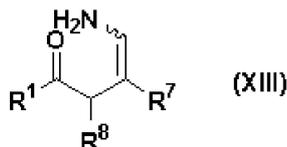


5 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto representado por la fórmula

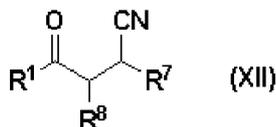


10 en donde cada símbolo es según se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y someter a ciclación el producto reducido.

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

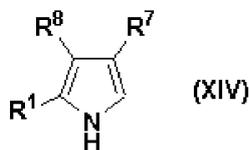


15 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un átomo de cloro o un átomo de flúor, o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula

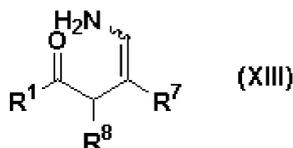


en donde cada símbolo es según se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, a una reacción de reducción.

3. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula



20 en donde R¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R⁷ es un grupo ciano o un grupo carboxilo sustituido, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico 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



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