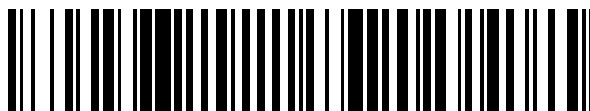


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 362**

51 Int. Cl.:

C07D 207/335	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 6/00	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/41	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2005 E 05790387 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1803709**

54 Título: **Inhibidores de la bomba de protones**

30 Prioridad:

30.09.2004 JP 2004289169
21.02.2005 JP 2005044740

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

03.05.2013

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:

KAJINO, MASAHIRO;
HASUOKA, ATSUSHI;
TARUI, NAOKI y
TAKAGI, TERUFUMI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 362 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

Inhibidores de la bomba de protones.

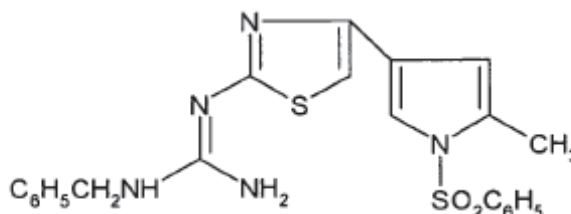
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrol que tienen una actividad inhibidora de la bomba de protones.

Antecedentes de la invención

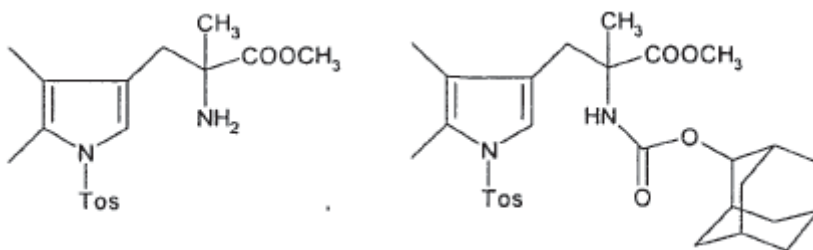
10 Los inhibidores de la bomba de protones representados por omeprazol, que suprimen la secreción del ácido gástrico para el tratamiento de úlcera péptica, esofagitis por reflujo, y similares, se han usado ampliamente en situaciones clínicas. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones existentes se asocian con problemas en términos de efectos y efectos colaterales. Para ser específicos, si bien los inhibidores de la bomba de protones existentes son inestables en condiciones ácidas, a menudo se formulan como preparaciones entéricas, en cuyo caso se requieren varias horas antes de la expresión del efecto. Además, como los inhibidores de la bomba de protones existentes muestran efectos de tratamiento inconsistentes debido al polimorfismo enzimático metabólico e interacción farmacológica con agentes farmacéuticos como diazepam y similares, se puede desear una mejora.

15 Como compuestos de pirrol que tienen una acción inhibidora de la bomba de protones, el documento EP-A-0259085 describe un compuesto representado por la fórmula:

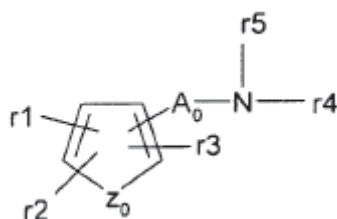


y similares.

20 Como un intermediario de producción para un compuesto que tiene una acción antagonista de CCK, el documento WO 92/04025 describe un compuesto representado por la fórmula:

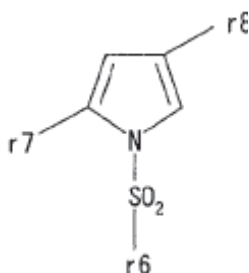


Como compuestos que tienen una acción antagonista de tromboxano A2 (TXA2) y una acción inhibidora de TXA2 sintasa, el documento JP-A-8-119936 describe un compuesto representado por la fórmula:



25 en donde r1 es carboxi, carboxi protegido, carboxialquilo (inferior), carboxialquilo (inferior) protegido, carboxialqueno (inferior) o carboxialqueno (inferior) protegido, r2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo (inferior) heterocíclico que opcionalmente tiene aminoimino o aminoimino protegido; alqueno (inferior) heterocíclico; o carbonilo heterocíclico, r3 es hidrógeno o alquilo inferior, r4 es acilo, r5 es hidrógeno, A0 es alqueno inferior y Z0 es S o NH, siempre que cuando r1 sea carboxi o carboxi protegido, Z0 es NH. Más aún, como un fármaco terapéutico

para enfermedades neoplásicos o enfermedades autoinmunes, el documento WO 2004/103968 describe un compuesto representado por la fórmula:



5 en donde r6 es arilo, aralquilo o heteroarilo, r7 es arilo o heteroarilo y r8 es arilo, heteroarilo o un aminometilo opcionalmente sustituido.

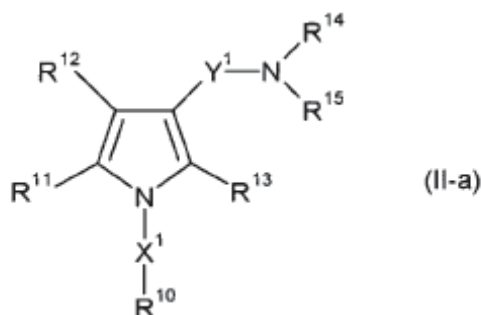
Se espera que un agente farmacéutico que suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico como inhibidores conocidos de la bomba de protones, que se mejora en inestabilidad en condiciones ácidas, dispersión de efectos debido al polimorfismo enzimático metabólico e interacción farmacológica, que son problemas de inhibidores de la bomba de protones conocidos, muestre un efecto de tratamiento muy superior sobre úlcera péptica, esofagitis por reflujo y similares. Como la situación persiste, sin embargo, no se ha hallado un inhibidor de la bomba de protones capaz de satisfacer de modo suficiente estos requerimientos. Por ende, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto supresor de la secreción de ácidos superior (en particular, un efecto supresor de la secreción de ácidos en base a la inhibición de la bomba de protones), que se mejoró en estos problemas.

15 **Descripción de la invención**

Los presentes inventores realizaron diversos estudios y hallaron que un compuesto tal como se define en las reivindicaciones anexas o una de sus sales tiene inesperadamente un efecto inhibidor de la bomba de protones muy fuerte y es completamente satisfactorio como un agente farmacéutico, que dio como resultado la culminación de la presente invención.

20 Conforme a ello, la presente invención se refiere a lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (II-a)



en donde

X¹ es -SO₂-,

25 Y¹ es -CH₂-,

R¹⁰ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R¹¹ es

(i) un átomo de hidrógeno,

30 (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) ciano, (3) amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆ o acetilo, (4) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (5) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (6) fenoxi, (7) alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (8) acetilo y (9) aminocarbonilo,

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

(iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆, (v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

(vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

(vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆

(viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

R¹² y R¹³ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro (siempre que R¹² y R¹³ no sean simultáneamente átomos de hidrógeno) y

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, en donde el grupo hidrocarbonado de "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R¹⁰, R¹² o R¹³ se define como un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆;

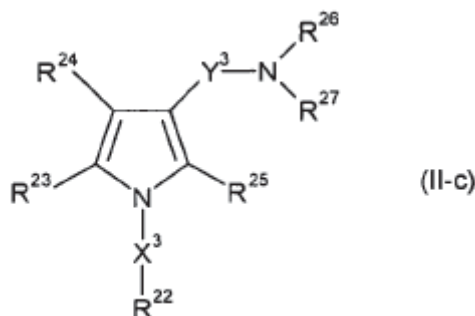
y cuando el grupo hidrocarbonado es un alquilo, un alqueno o un alquino, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) monoaralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-C₁₋₆ alquilcarbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo y (49) cicloalquilo C₃₋₇;

y cuando el grupo hidrocarbonado es un cicloalquilo, un arilo o un aralquilo, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) monoaralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterocíclico carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno; en donde el grupo heterocíclico de "un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹⁰ es un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos

seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo benceno o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

- 5 y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) monocicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclii-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;
- 25 o una de sus sales,

[2] un compuesto representado por la fórmula (II-c)



en donde

X³ es un -SO₂-,

30 Y³ es un grupo metileno (-CH₂-),

R²² es

(i) un grupo alquilo,

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico

aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno o

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

R²³ es

(i) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(ii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alqueno C₂₋₆, (53) mono-cicloalquilo C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iii) un grupo 2- o 3-benzo[b]tieno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquilo C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (41) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (42) alcoxi C₁₋₆ 5 carbonilo, (43) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alqueno C₂₋₆, (53) mono-cicloalquilo C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iv) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquilo C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (41) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (42) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (43) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alqueno C₂₋₆, (53) mono-cicloalquilo C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(v) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquilo C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (41) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (42) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (43) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos

5 seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

10 (vi) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) monoaralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno o

30 (vii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) C₆₋₁₄ carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

R²⁴ y R²⁵ son cada uno un átomo de hidrógeno,

R²⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

R²⁷ es un grupo metilo

o una de sus sales,

55 [3] un compuesto del punto [2] antes mencionado, en donde el compuesto está seleccionado de

N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-[5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,
 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina y
 N-metil-3-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonyl)benzamida
 o una de sus sales,

5 [4] 1-[1-(1-benzotien-2-ilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales,

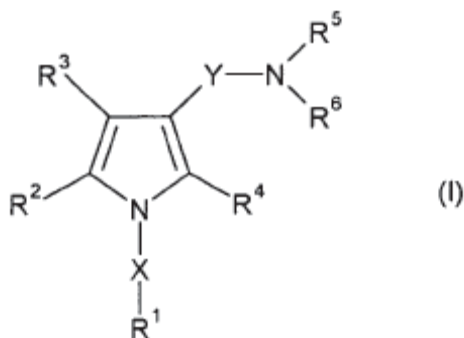
[5] una composición farmacéutica que comprende el compuesto del punto [2] antes mencionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 [6] la composición farmacéutica del punto [5] antes mencionado, para usar en la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para usar como un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

15 [7] uso del compuesto del punto [1] o [2] antes mencionado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para la inhibición de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

25 [8] el compuesto del punto [1] o [2] antes mencionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para usar como un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

[9] un compuesto representado por la fórmula (I)



30 en donde

X es -SO₂-,

Y es -CH₂-,

R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R² es

35 (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) ciano, (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 seleccionados de C₁₋₆ alquilo y acetilo, (4) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (5) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (6) fenoxi, (7) alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (8) acetilo y (9) aminocarbonilo,

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

(iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

5 (v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

(vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

10 (vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o

(viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C₁₋₆ y (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

15 (ii) un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilo amino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de

- halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,
- (ix) un grupo acilo,
- (x) un átomo de halógeno,
- (xi) un grupo ciano o
- (xii) un grupo nitro y

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,

- 25 en donde el grupo hidrocarbonado de "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R¹, R³ o R⁴, se define como un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆;

- y cuando el grupo hidrocarbonado es un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) C-7-16 aralquilitio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) monoaralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi y (49) cicloalquilo C₃₋₇;

- 45 y cuando el grupo hidrocarbonado es un cicloalquilo, un arilo o un aralquilo, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) monoaralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-arilsulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de

carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxí, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclii-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;

en donde el grupo heterocíclico de “un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” para R¹ es un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo benceno o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxí, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxí, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) un heterociclii-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico y

[10] el compuesto para usar de acuerdo con el punto [9] antes mencionado, en donde la inhibición de la secreción de ácido gástrico se usa para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para la inhibición de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Como el “grupo hidrocarbonado” del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” definido con anterioridad, se usan alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆.

Como el “alquilo C₁₋₆”, se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

Como el “alqueno C₂₋₆”, se pueden mencionar, por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.

Como el “alquino C₂₋₆”, se pueden mencionar, por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, etc.

Como el “cicloalquilo C₃₋₇”, se pueden mencionar, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.

Como el “arilo C₆₋₁₄”, se pueden mencionar, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo, etc.

Como el “aralquilo C₇₋₁₆”, se pueden mencionar, por ejemplo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆ o difenil-C1-4 alquilo, etc. tales como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo.

Cuando el grupo hidrocarbonado antes mencionado es un alquilo, un alqueno o un alquino, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) que opcionalmente tiene 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) aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) que opcionalmente tiene 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) aril C₆₋₁₄-tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquil C₇₋₁₆-tio (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-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) dialquil C₁₋₆-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 C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.) que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.) que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.) y (49) cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.).

Cuando el grupo hidrocarbonado antes mencionado es un cicloalquilo, un arilo o un aralquilo, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) que opcionalmente tiene 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) aril C₆₋₁₄-oxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) que opcionalmente tiene 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) aril C₆₋₁₄-tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquil C₇₋₁₆-tio (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-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 C₁₋₆-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 C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo (por

ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etc.) que opcionalmente tiene 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 C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, etc.), (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilo amino, etc.), (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc.), (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.) que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.) que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados 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) grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo) o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (52) un grupo alquino C₂₋₆ (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, etc.), (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.) y (54) heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo, etc.) que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, el sustituyente del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" no incluye un grupo oxo.

35 Como el "alquil C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente halogenado" mencionado con anterioridad, se usa alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo) en posiciones sustituibles. Los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo.

40 En la fórmula (I), X es -SO₂-, Y es -CH₂-.

En la fórmula (I) antes mencionada, R¹ es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como se definió con anterioridad.

45 Como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", se usa un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado); o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado), y un anillo benceno o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado), con preferencia, un grupo formado por condensación del grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o di-oxidado).

55 Para ser específicos, se pueden usar aziridinilo (por ejemplo, 1- o 2-aziridinilo), azirino (por ejemplo, 1- o 2-azirino), azetilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-azetilo), azetidino (por ejemplo, 1-, 2- o 3-azetidino), 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 el átomo de nitrógeno está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridil-N-óxido), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo), piridazinilo, en donde uno o los dos átomos de nitrógeno están oxidados (por ejemplo, 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-óxido), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), pirimidinilo, en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados (por ejemplo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-óxido), pirazinilo, piperidinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 1- o 2-piperazinilo), indolilo (por ejemplo, 3H-indol-2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranilo), tiopiranilo, en 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- u 8-quinolilo), isoquinolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo), naftiridinilo, tales como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilo), tieno[2,3-d]piridilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilo), pirazinoquinolilo (por ejemplo, pirazino[2,3-d]quinolin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o -3-ilo), 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5- o -6-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidro-1benzotien-6-ilo, 1-benzotienil.

Como el "sustituyente" del grupo heterocíclico, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 5, con preferencia, 1 a 3.

R¹ es, con preferencia, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o un grupo tienilo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, con preferencia particular, un grupo arilo opcionalmente sustituido, tal como se definió con anterioridad. Para ser específicos, R¹ es, con preferencia, [1] alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), [2] un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (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) fenilo o [3] un grupo tienilo (no sustituido), con preferencia particular, un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆.

En la fórmula (I) antes mencionada, R², R³ y R⁴ son como se definieron con anterioridad.

Como el "grupo tienilo" del "grupo tienilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 2- o 3-tienilo.

Como el "sustituyente" del grupo tienilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo benzo[b]tienilo" del "grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 2- o 3-benzo[b]tienilo.

Como el "sustituyente" del grupo benzo[b]tienilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 5, con preferencia, 1 a 3.

Como el "grupo furilo" del "grupo furilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 2- o 3-furilo.

Como el "sustituyente" del grupo furilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo piridilo" del "grupo piridilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 2-, 3- o 4-piridilo.

Como el "sustituyente" del grupo piridilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo pirazolilo" del "grupo pirazolilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 3- o 4-pirazolilo.

Como el "sustituyente" del grupo pirazolilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

5 Como el "grupo pirimidinilo" del "grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido" para R³ o R⁴, se usan 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

Como el "sustituyente" del grupo pirimidinilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

10 Como el "grupo acilo" para R³ o R⁴, se puede mencionar un grupo acilo que tiene 1 a 20 átomo de carbonos, que se deriva de un ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden mencionar grupos alcanoilo C1-7 (por ejemplo, formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo; etc.), grupos aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, bencenoilo, naftalencarbonilo, etc.), grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), grupos aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, grupo fenoxicarbonilo), grupos aralquil C7-19-carbonilo (por ejemplo, fenil-alquil C1-4-carbonilo tales como bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo, naftil-alquil C1-4-carbonilo tales como benzhidrilcarbonilo, naftiletilcarbonilo, etc.), grupos aralquil C7-19-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenil-alquil C1-4-oxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, etc.), grupo heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros o grupos heterociclil-carbonilo condensados de ellos (por ejemplo, pirrolilcarbonilo tales como 2- o 3-pirrolilcarbonilo; pirazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-pirazolilcarbonilo; imidazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-imidazolilcarbonilo; triazolilcarbonilo tales como 1,2,3-triazol-4-ilcarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilcarbonilo; tetrazolilcarbonilo tales como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilcarbonilo; furilcarbonilo tales como 2- o 3-furilcarbonilo; tienilcarbonilo tales como 2- o 3-tienilcarbonilo; oxazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-oxazolilcarbonilo; isoxazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-isoxazolilcarbonilo; oxadiazolilcarbonilo tales como 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonilo; tiazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo; isotiazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo; tiadiazolilcarbonilo tales como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonilo; pirrolidinilcarbonilo tales como 2- o 3-pirrolidinilcarbonilo; piridilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piridilcarbonilo; piridilcarbonilo, en donde el átomo de nitrógeno está oxidado tales como 2-, 3- o 4-piridil-N-oxidocarbonilo; piridazinilcarbonilo tales como 3- o 4-piridazinilcarbonilo; piridazinilo, en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tales como 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-oxidocarbonilo; pirimidinilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-pirimidinilcarbonilo; pirimidinilcarbonilo, en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tales como 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-oxidocarbonilo; pirazinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piperidinilcarbonilo; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo tales como 3H-indol-2- o 3-ilcarbonilo; piranilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piranilcarbonilo; tiopiranilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo; quinolilcarbonilo tales como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilcarbonilo; isoquinolilcarbonilo; pirido[2,3d]pirimidinilcarbonilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilcarbonilo); naftiridinilcarbonilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o -3-ilcarbonilo) tales como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilcarbonilo; tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilcarbonilo); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilcarbonilo); un grupo heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilcarbonilo, etc.) que contiene 1 a 4 heteroátomos tales como átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente mono o dioxidado) un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, grupo heterociclilacetilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos tales como átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente 5 mono o dioxidado) tales como 2-pirrolilacetilo, 3-imidazolilacetilo, 5-isoxazolilacetilo.

En lo que respecta al sustituyente del grupo acilo, por ejemplo, cuando el grupo acilo antes mencionado es un grupo alcanoilo o grupo alcoxi-carbonilo, el grupo acilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 seleccionados de grupos alquiltio (por ejemplo, alquil C1-4-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi, un grupo nitro, grupos alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, grupo alquilamino (por ejemplo, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, nbutilamino, terc-butilamino, n-petilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-(n-propil)amino, di-(n-butil) amino), grupos alcoxiimino (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆-imino tales como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexiloxi-imino) e hidroxiiimino.

60 Cuando el grupo acilo antes mencionado es un grupo aril-carbonilo, se pueden mencionar un grupo ariloxi-carbonilo, un grupo aralquil-carbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclil-acetilo de 5 ó 6 miembros, el grupo acilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) seleccionados de grupos alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tales 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 tales como ciclohexilo), grupos alquenilo (por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ tales como alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1 metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo), grupos alquinilo (por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ tales como propargilo, 2-butenilo, 3-

butinilo, 3-pentinilo, 3 hexinilo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi), grupos acilo [por ejemplo, alcanóilo C₁₋₇ tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo; aril C₆₋₁₄-carbonilo tales como benzoílo, naftalencarbonilo; alcoxi C₁₋₆-carbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo; aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo tales como fenoxicarbonilo; aralquil C₇₋₁₉-carbonilo tales como fenil-C₁₋₄ alquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo); aralquil C₇₋₁₉-oxi-carbonilo tales como fenil-alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo)], nitro, amino, hidroxilo, ciano, sulfamóilo, mercapto, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y grupos alquiltio (alquil C₁₋₄-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isobutiltio).

10 Como el "átomo de halógeno" para R³ o R⁴, se pueden mencionar átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

15 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido, un grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido, un grupo furilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido o un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido, un grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido, un grupo furilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo arilo opcionalmente sustituido, tal como se definió con anterioridad.

20 Para ser específicos, R² es [1] un átomo de hidrógeno, [2] grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (ii) ciano, (iii) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 seleccionados de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) y acetilo, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (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) fenoxi, (vii) alquil C₁₋₆-tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (viii) acetilo y (ix) aminocarbonilo o [3] grupo tienilo, grupo benzo[b]tienilo, grupo furilo, grupo piridilo, grupo pirazolilo o grupo pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.) (con preferencia, 1 a 3 alcoxi C₁₋₆) [con preferencia, grupo tienilo, grupo benzo[b]tienilo, grupo furilo o grupo piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆], con preferencia particular, (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo).

35 R³ y R⁴ son, con preferencia, iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, tal como se definió con anterioridad.

40 De ellos, se prefieren un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, etc.), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo ciano y un grupo nitro, en particular, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo ciano y un grupo nitro.

En la fórmula (I) antes mencionada, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.).

50 El "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹⁰ en la fórmula (II-a) significan lo mismo que el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ en la fórmula (I).

55 El "grupo arilo opcionalmente sustituido", "grupo tienilo opcionalmente sustituido", "grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido", "grupo furilo opcionalmente sustituido", "grupo piridilo opcionalmente sustituido", "grupo pirazolilo opcionalmente sustituido" y "grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido" para R¹¹ en la fórmula (II-a) significan lo mismo que el "grupo arilo opcionalmente sustituido", "grupo tienilo opcionalmente sustituido", "grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido", "grupo furilo opcionalmente sustituido", "grupo piridilo opcionalmente sustituido", "grupo pirazolilo opcionalmente sustituido" y "grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido" cada uno para R² en la fórmula (I).

El “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido”, “grupo acilo” o “átomo de halógeno” para R^{12} o R^{13} en la fórmula (II-a) significa lo mismo que para el “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido”, “grupo acilo” o “átomo de halógeno” para R^3 o R^4 en la fórmula (I).

5 Una forma de realización preferida de cada sustituyente en la fórmula (II-a) antes mencionada es similar a la forma de realización preferible del correspondiente sustituyente en la fórmula (I).

Es decir, como R^{10} , es preferible un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o un grupo tienilo opcionalmente sustituido, se prefiere más un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o grupo tienilo (no sustituido) y se prefiere en particular un grupo arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos grupos son como se definieron con anterioridad.

Específicamente, se prefiere en particular

[1] un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados 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) fenilo o

[2] un grupo tienilo (no sustituido).

20 Como R^{11} , se prefiere

(1) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo arilo opcionalmente sustituido o (iii) un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo o un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) es como se definió con anterioridad. En particular, se prefiere un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo o un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6} , tal como se definió con anterioridad.

De los grupos antes mencionados, se prefiere un grupo arilo opcionalmente sustituido.

Específicamente, como R^{11} , se usa

[1] un átomo de hidrógeno, (2) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (ii) ciano, (iii) amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) o acetilo, (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, secbutoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) fenoxi, (vii) alquil C_{1-6} -tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (viii) acetilo y (ix) aminocarbonilo o [3] un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo o un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), tal como se definió con anterioridad. En particular, se prefieren un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo o un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C_{1-6} , tal como se definió con anterioridad y en particular, se prefieren un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 - 5 (con preferencia, 1 - 3) halógenos.

R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y cada uno es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, etc.), un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo ciano o un grupo nitro. Sin embargo, R^{12} y R^{13} no son simultáneamente átomos de hidrógeno.

R^{12} es, con preferencia, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.) o un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, etc.).

R^{13} es, con preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.).

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.).

Como el "grupo alquilo" para R²² en la fórmula (II-c), se pueden mencionar, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.).

- 5 Como el sustituyente del "grupo fenilo" para R²² en la fórmula (II-c), se usan aquellos similares a los sustituyentes del "arilo" ejemplificados en el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 - 5 (con preferencia, 1 - 3).

10 Como el sustituyente del "grupo fenilo", se prefieren (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) fenilo.

Como el "grupo tienilo" para R²² en la fórmula (II-c), se usan 2- o 3-tienilo.

- 15 Como el sustituyente del grupo tienilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 - 3.

Como el grupo arilo C₆₋₁₄ del "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se pueden mencionar fenilo y naftilo. En particular, se prefiere el fenilo.

- 20 Como el sustituyente del "grupo arilo C₆₋₁₄" para R²³, se usan aquellos similares a los sustituyentes del "arilo" ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 - 5 (con preferencia, 1 - 3).

25 Como el sustituyente del "grupo arilo C₆₋₁₄", se prefieren (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (ii) ciano, (iii) amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) o acetilo, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (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) fenoxi, (vii) alquil C₁₋₆-tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (viii) acetilo, (ix) aminocarbonil.

30

Como el "grupo tienilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se usan aquellos similares al "grupo tienilo opcionalmente sustituido" antes mencionado para R²².

Como el "grupo benzo[b]tienilo" del "grupo benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (IIc), se usan 2- o 3-benzo[b]tienilo.

- 35 Como el sustituyente del grupo benzo[b]tienilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 5, con preferencia, 1 a 3.

Como el "grupo furilo" del "grupo furilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se usan 2- o 3-furilo.

- 40 Como el "sustituyente" del grupo furilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo piridilo" del "grupo piridilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se usan 2-, 3- o 4-piridilo.

- 45 Como el "sustituyente" del grupo piridilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo pirazolilo" del "grupo pirazolilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se usan 3- o 4-pirazolilo.

- 50 Como el "sustituyente" del grupo pirazolilo, se usan aquellos similares a los sustituyentes del cicloalquilo, arilo o aralquilo ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el "grupo pirimidinilo" del "grupo pirazolilo opcionalmente sustituido" para R²³ en la fórmula (II-c), se usan 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

5 Como el sustituyente del "grupo pirimidinilo", se usan aquellos similares a los sustituyentes del "cicloalquilo, arilo o aralquilo" ejemplificados como el "grupo hidrocarbonado" antes mencionados para R¹⁰. La cantidad de los sustituyentes opcionales es 1 a 3.

Como el sustituyente del grupo tienilo antes mencionado, se prefieren grupo benzo[b]tienilo, grupo furilo, grupo piridilo, grupo pirazolilo, grupo pirimidinilo, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, epoxi, etc.) y alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.) y se prefiere en particular alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.). La cantidad de los sustituyentes es 1 a 3.

10 Como R²², se prefiere en particular

15 [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxilo, (iii) ciano, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (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) fenilo o

[2] un grupo tienilo (no sustituido).

Como R²³, se prefiere

20 [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), (ii) ciano, (iii) amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) o acetilo, (iv) alquilo 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), (v) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.)

25 opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) fenoxi, (vii) alquil C₁₋₆-tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (viii) acetilo y (ix) aminocarbonilo,

30 [2] un grupo naftilo o [3] un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo o un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes (con preferencia, 1 a 3 alcoxi C₁₋₆) seleccionados de alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), [en particular, un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo furilo o un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C₁₋₆].

Como compuestos de la invención, se prefieren en particular

N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

35 N-metil-1-[5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanamina,

1-[1-(1-benzotien-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,

40 N-metil-3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzamida o una de sus sales y

en especial, N-metil-1-[5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,

N-metil-1-[4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

45 N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

5 Como una sal del compuesto de la invención, se pueden mencionar sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario; sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico.

10 De ellos, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto contiene un grupo funcional ácido, se pueden mencionar sales inorgánicas tales como sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), sal de amonio; y cuando un compuesto contiene un grupo funcional básico, por ejemplo, sales con ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico.

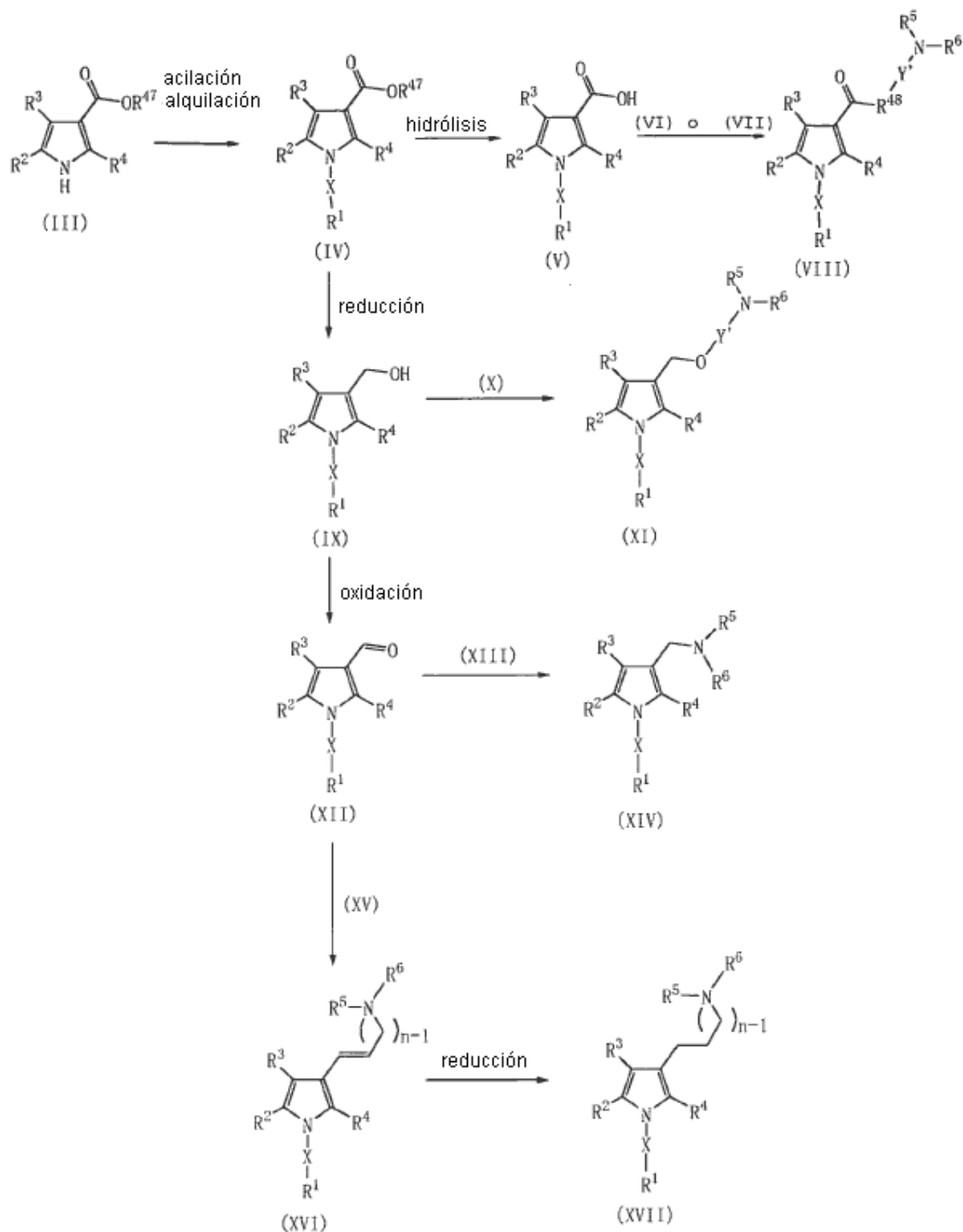
15 Los compuestos de la invención se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud JP N.º 2005044740, Eur. J. Org. Chem., p. 2283 (2001), J. Med. Chem., vol. 43, p. 1886 (2000), J. Pharm. Pharmacol., vol. 46, p. 740 (1994), WO 92/04025, J. Heterocycl. Chem., vol. 25, p. 635 (1988), J. Med. Chem., vol. 14, p. 328 (1971), J. Med. Chem., vol. 35, p. 4195 (1992) o Tetrahedron Lett., vol. 26, p. 4047 (1985) o un método análogo.

20 Los métodos de producción de los compuestos de la presente invención se explican haciendo referencia a los métodos de producción del compuesto (VIII), (XI), (XIV), (XVI) y (XVII), en donde el compuesto (XIV) es un compuesto de acuerdo con la presente invención.

25 Los compuestos (VIII), (XI), (XIV), (XVI) y (XVII) de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, por medio del método mostrado por el siguiente esquema o un método análogo.

30 Los compuestos (III)-(XVII) en las fórmulas pueden formar sales y como tales sales, por ejemplo, se pueden mencionar aquellas similares a las sales definidas con anterioridad.

35 Si bien los compuestos obtenidos en las respectivas etapas se pueden usar para la siguiente reacción en forma de una mezcla de reacción o un producto crudo, también se pueden aislar y purificar con facilidad de la mezcla de reacción por medio de un medio de separación y purificación conocido, tales como recristalización, destilación, cromatografía.



El compuesto (III), en donde R², R³ y R⁴ son como se definieron con anterioridad y R⁴⁷ es un grupo alquilo C1-4 tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, como el método descrito en Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) o un método análogo.

5

Por acilación, alquilación del compuesto (III), el compuesto (IV) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) se puede producir, que es un compuesto (III) en donde la posición 1 del anillo pirrol está sustituido con -X-R¹.

La acilación se puede llevar a cabo usando un agente de acilación tales como haluro de ácido (por ejemplo, haluro de carbonilo, haluro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de benzoilo)), anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido benzoico), clorocarbonato (por ejemplo, formato de clorobencilo), cloruro de carbamoilo (por ejemplo, cloruro de fenilcarbamoilo), cloruro de sulfamoilo (por ejemplo, cloruro de bencilsulfamoilo). La alquilación se puede llevar a cabo usando un agente de alquilación que tiene un grupo saliente tales como un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo mesiloxi), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo tosiloxi) (por ejemplo, bromuro de bencilo, metansulfonato de bencilo o 4-metilbencensulfonato de bencilo, etc.).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren hidrocarburos tales como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o un disolvente mixto de ellos.

El uso de una base es efectivo para la reacción. Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. La cantidad de la base para usar es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (III).

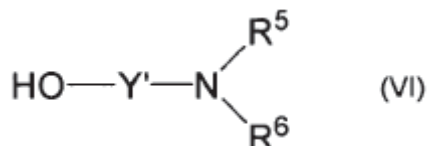
Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes por usar, es de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 hr.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente 0 °C - aproximadamente 250 °C, con preferencia, de aproximadamente 25 °C - aproximadamente 100 °C.

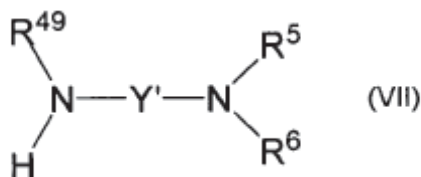
El compuesto (IV) se puede convertir con facilidad en el compuesto (V) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por hidrólisis.

La hidrólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14-II, página 930 - 941 (Maruzen Press).

Por reacción de esterificación o amidación del presente compuesto (V) y un compuesto representado por la fórmula (VI)



en donde Y' es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 20 átomos en la cadena principal y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad, o un compuesto representado por la fórmula (VII)



en donde R⁴⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (con preferencia un grupo alquilo C₁₋₆) tales como grupo metilo, grupo etilo, y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad, se puede producir el compuesto (VIII), en donde R⁴⁸ es O- o -NR⁴⁹- (R⁴⁹ es como se definió con anterioridad) y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Como el "espaciador que tiene 1 a 20 átomos de carbono en la cadena principal" para Y', se prefiere -(CH₂)₂₋₆.

Como compuesto (VI), se pueden mencionar, por ejemplo, N,N-dimetiletanolamina, 3-dimetilamino-1-propanol, 4-dimetilamino-1-butanol y como compuesto (VII), se pueden mencionar, por ejemplo, N,N-dimetiletilediamina, N,N,N'-trimetiletilediamina, N,N-dimetil-N'etiletilediamina.

Esta reacción sintética se puede llevar a cabo en un disolvente inerte a la reacción, por ejemplo, por medio de una reacción de acoplamiento usando N,N'-díciclohexilcarbodiimida y N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol en combinación. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren

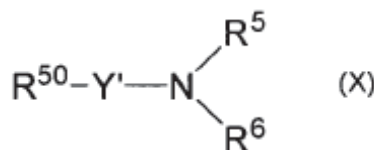
disolventes tales como tetrahidrofurano, amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o un disolvente mixto de ellos.

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes por usar, es en general de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 hr.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -20 °C - aproximadamente 50 °C, con preferencia, de aproximadamente 0 °C - aproximadamente 25 °C.

Al someter el compuesto (IV) a una reacción de reducción de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14-I, páginas 474 - 476 (Maruzen Press), el compuesto se puede convertir con facilidad en el compuesto (IX) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

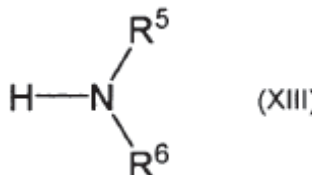
Al hacer reaccionar el presente compuesto (IX) con un compuesto representado por la fórmula (X)



en donde R^{50} es un grupo saliente tales como un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo alquilsulfoniloxi (por ejemplo, grupo mesiloxi), un grupo arilsulfoniloxi (por ejemplo, grupo tosiloxi) y otros símbolos son como se definieron con anterioridad, se puede producir el compuesto (XI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

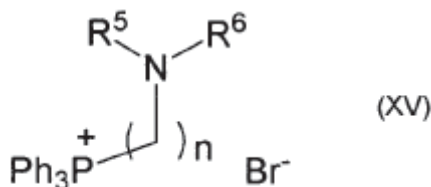
Como compuesto (X), se puede mencionar, por ejemplo, cloruro de 2-dimetilaminoetilo, cloruro de 3-dimetilaminopropilo.

Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones tales como las del método de producción del compuesto antes mencionado (IV). El compuesto (IX) se puede convertir con facilidad en un compuesto (XII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método conocido per se, por ejemplo, reacción de oxidación descrita en Synthesis, página 639 (1994). Al someter el presente compuesto (XII) y un compuesto representado por la fórmula (XIII)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad a una reacción de aminación reductiva de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14-III, páginas 1380 - 1385 (Maruzen Press), el compuesto se puede convertir en el compuesto (XIV) (en donde los símbolos en la fórmula son como se definieron con anterioridad).

El compuesto (XVI), en donde n es un número entero de 2 a 10 y otros símbolos son como se definieron con anterioridad, se puede producir sometiendo el compuesto (XII) y un compuesto representado por la fórmula (XV)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad y Ph es fenilo, a una reacción de Wittig de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., vol. 107, página 217 (1985) o Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14-I, páginas 224 - 243 (Maruzen Press).

El compuesto (XV) se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en J. Am. Chem. Soc., vol. 107, página 217 (1985) o un método análogo.

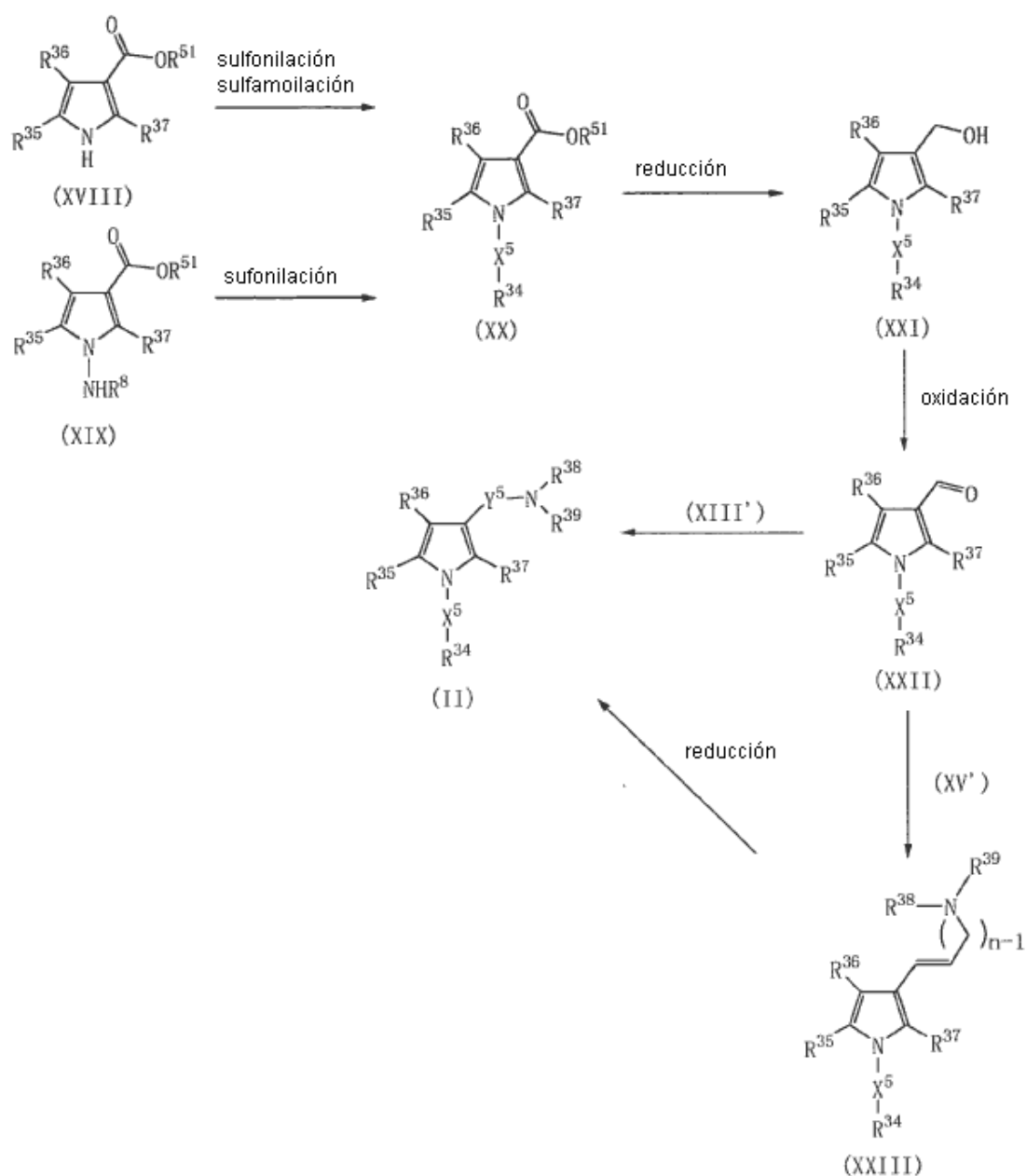
El compuesto (XVI) se puede convertir en el compuesto (XVII) (los símbolos en la fórmula son como se definieron con anterioridad) al someter el compuesto a una reacción de reducción de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14-I, páginas 1 - 5 (Maruzen Press).

5 Los métodos de producción del compuesto (II) de la presente invención se describen con mayor detalle a continuación.

El compuesto (II) de la presente invención (incluyendo los compuestos de las fórmulas (II-a) y (II-c)) se puede obtener, por ejemplo, por medio del método mostrado en el siguiente esquema o un método análogo.

El compuesto (XVIII) - (XXIII) en las fórmulas puede formar sal y como tales sales, se pueden usar, por ejemplo, aquellas similares a las sales definidas con anterioridad.

10 Además, el compuesto obtenido en cada etapa se puede usar para la siguiente reacción en forma de una mezcla de reacción como tal o como un producto crudo. Sin embargo, también se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional y purificar con facilidad por un medio de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía.



El compuesto (XVIII), en donde R^{51} es un grupo alquilo C1-4 tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo y otros símbolos son como se definen de acuerdo con los correspondientes símbolos de las fórmulas (II-a) y (II-c) anteriores, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Chem. Pharm. Bull., vol. 49, página 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, página 5989 (1994) o un método análogo.

- 5 El compuesto (XIX), en donde cada símbolo es como de definición de acuerdo con los correspondientes símbolos de las fórmulas (II-a) y (II-c) anteriores, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Chem. Ber., vol. 114, página 564 (1981) o un método análogo.

- 10 El compuesto (XX) en donde cada símbolo es como se definió de acuerdo con los correspondientes de las fórmulas (II-a) y (II-c) anteriores, se puede producir por sulfonilación del compuesto (XVIII) o compuesto (XIX) usando cloruro de alquil C1-5-sulfonilo (por ejemplo, cloruro de mesilo), cloruro de arilsulfonilo (por ejemplo, cloruro de tosilato) o sulfamoiación del compuesto (XVIII) usando cloruro de alquil C1-5-sulfamoilo (por ejemplo, cloruro de metilsulfamoilo, cloruro de etilsulfamoilo, etc.) o cloruro de arilsulfamoilo (por ejemplo, cloruro de fenilsulfamoilo, etc.).

- 15 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren los disolventes tales como hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno), tetrahidrofurano y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida) o un disolvente mixto de ellos.

- 20 En cierta reacción, el uso de una base puede ser efectivo. Como la base, por ejemplo, se pueden mencionar bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, metal bases tales como epóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, epóxido de sodio, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. La cantidad de la base para usar es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (XVIII) o (XIX).

Además, para esta reacción, la adición de éter de corona puede ser efectiva. Como el éter de corona, se pueden mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter. La cantidad de éter de corona para usar es de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (II).

- 30 Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes por usar, es en general de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 hr.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente 0 °C - aproximadamente 250 °C, con preferencia, de aproximadamente 25 °C - aproximadamente 100 °C.

- 35 El compuesto (XXI) (cada símbolo en la fórmula es como se definió de acuerdo con los correspondientes de las fórmulas (II-a) y (II-c) anterior) se puede sintetizar reduciendo el compuesto (XX) con un agente de reducción tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilo y aluminio, tetraborhidrato de sodio, bis(tetrahidroborato) de calcio. Como el agente de reducción, se prefiere en particular el hidruro de diisobutilo y aluminio.

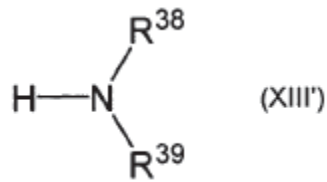
- 40 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren disolventes tales como hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno) y éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico), un disolvente mixto de ellos.

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y el disolvente por usar, es en general de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 hr.

- 45 La temperatura de reacción es en general de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 100 °C, con preferencia, de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 25 °C.

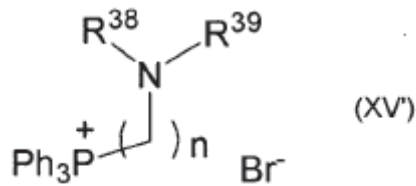
- 50 El compuesto (XXII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió de acuerdo con los correspondientes símbolos de la fórmula (II-a) y (II-c) anterior) se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto (XXI) con un oxidante tales como complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio. Como el oxidante, se prefieren en particular dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio. La reacción de oxidación se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Synthesis, p. 639 (1994).

El compuesto (II), en donde Y^5 es una cadena de metileno, se puede producir sometiendo el compuesto (XXII) y un compuesto representado por la fórmula (XIII')



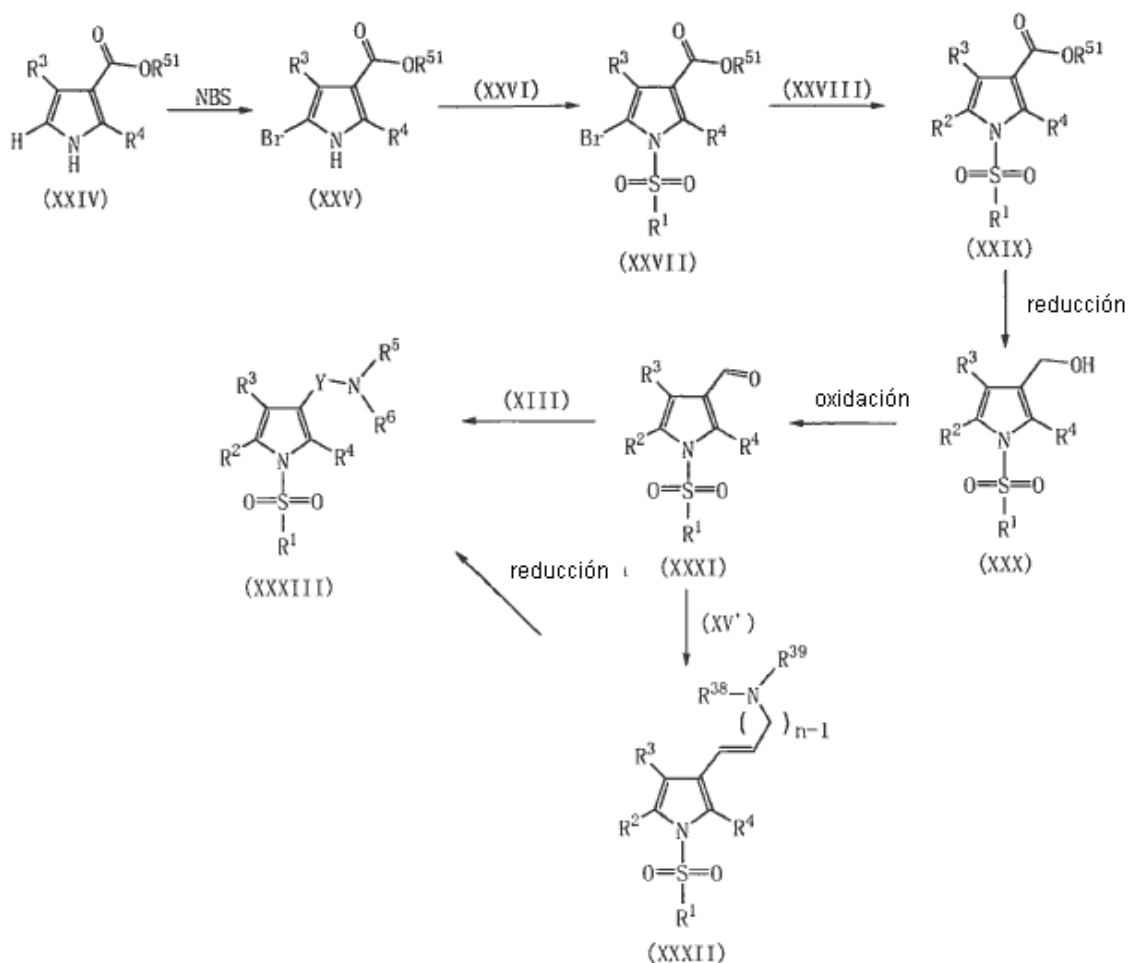
en donde cada símbolo en la fórmula es como se definió de acuerdo con los correspondientes de las fórmulas (II-a) y (II-c) anterior, a una reacción de afinación reductiva de acuerdo con los métodos descritos en Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14-III, pp. 1380-1385 (Maruzen Press).

- 5 Al hacer reaccionar el compuesto (XXII) con un compuesto representado por la fórmula (XV')



- 10 en donde cada símbolo es como se definió de acuerdo con los correspondientes de las fórmulas (II-a) y (II-c) anterior por una operación similar al método de producción del compuesto antes mencionado (XVI), el compuesto se puede convertir en el compuesto (XXIII) (en donde cada símbolo es como se definió de acuerdo con los correspondientes de las fórmulas (II-a) y (II-c) anterior) y el compuesto (XXIII) se puede convertir en un compuesto (II) en donde Y⁵ es una cadena de alquileo llevando a cabo una reacción de reducción de acuerdo con una operación similar al método de producción del compuesto antes mencionado (XVII).

El método de producción de compuestos de la invención en donde X es -SO₂- también se explica en detalle haciendo referencia a los métodos de producción de compuestos (XXXIII) y (XXXX).



5

El compuesto (XXIV) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 13, página 5337 (1972), Heterocycles, vol. 7, página 77 (1977), Chem. Pharm. Bull., vol. 27, página 2857 (1979), J. Org. Chem., vol. 62, página 2649 (1997) o un método análogo.

Al hacer reaccionar N-bromosuccinimida (NBS) con el compuesto (XXIV), se puede producir el compuesto (XXV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

10

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren los disolventes tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida) o un disolvente mixto de ellos.

15

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes por usar, es en general de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 5 - 12 hr.

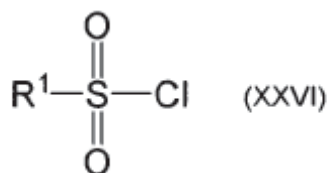
La temperatura de reacción es en general de aproximadamente -78 °C - aproximadamente 25 °C, con preferencia, de aproximadamente -40 °C - aproximadamente 0 °C.

La N-bromosuccinimida (NBS) se usa con preferencia en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente respecto del compuesto (XXIV) y la reacción se lleva a cabo, con preferencia, en una atmósfera de gas inerte de nitrógeno, argón.

20

En esta reacción, la adición de una base puede ser efectiva a veces. Si bien la base para usar no está limitada siempre que proceda la reacción, se pueden mencionar bases orgánicas tales como piridina, picolina, lutidina. La cantidad de la base orgánica para usar es de aproximadamente 0,001 - aproximadamente 10 equivalentes, con preferencia, de aproximadamente 0,001 - aproximadamente 0,1 equivalentes, por 1 mol del compuesto (XXIV).

Al hacer reaccionar el compuesto (XXV) con un compuesto representado por la fórmula (XXVI)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede producir el compuesto (XXVII) donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

5 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, se prefieren disolventes tales como hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida) o un disolvente mixto de ellos.

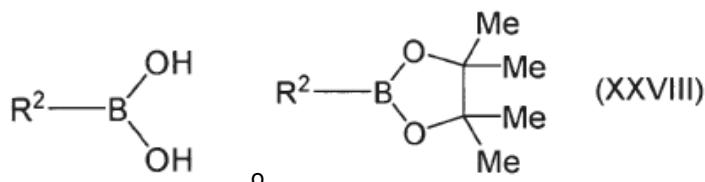
10 Para esta reacción, el uso de una base es efectivo. Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, bases de metal tales como epóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, epóxido de sodio, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. La cantidad de la base para usar es de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 -
15 aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (XXV).

Esta reacción también se puede llevar a cabo en la copresencia de éteres de corona. Como el éter de corona, se pueden mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter. La cantidad del éter de corona para usar es de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto (XXV).

20 Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes por usar, es en general de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 hr, con preferencia, de aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 hr.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente 0 °C - aproximadamente 100 °C, con preferencia, de aproximadamente 10 °C - aproximadamente 50 °C.

25 Al hacer reaccionar el compuesto (XXVII) con un compuesto representado por la fórmula (XXVIII)

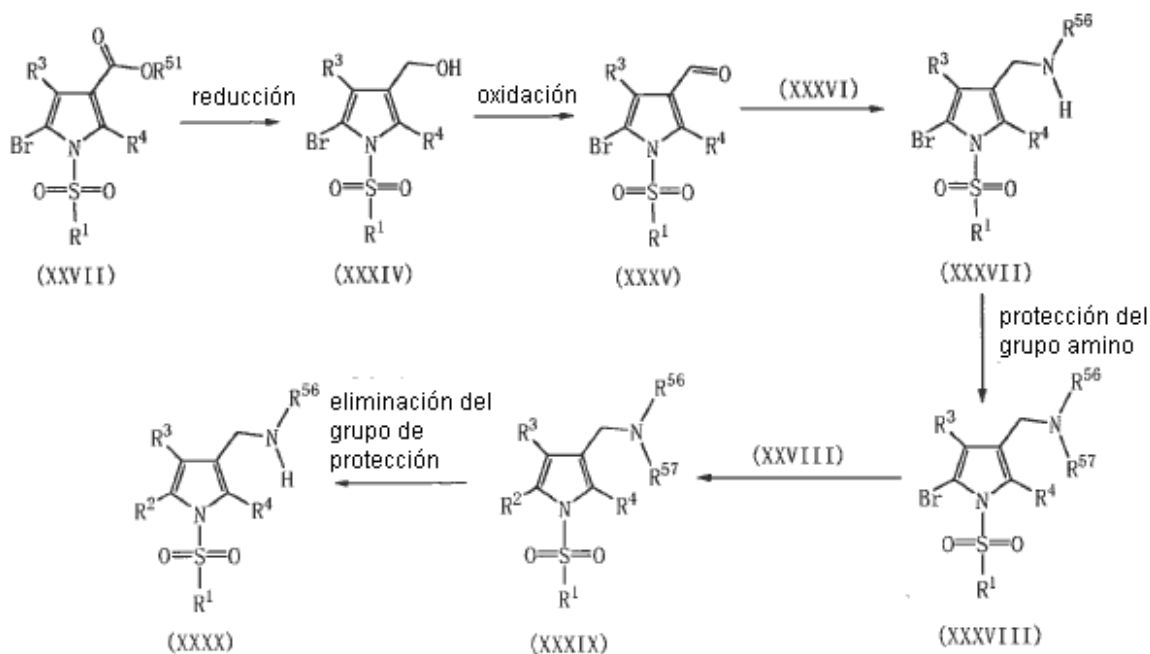


en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, de acuerdo con el método descrito en Synthetic Communications, vol. 11, página 513 (1981) o un método análogo, se puede producir el compuesto (XXIX) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

30 El compuesto (XXIX) se puede convertir en el compuesto (XXX) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXI).

El compuesto (XXX) se puede convertir en el compuesto (XXXI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXII).

35 El compuesto (XXXI) se puede convertir en el compuesto (XXXIII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método del compuesto (XIV) a partir del compuesto (XII).



El compuesto (XXVII) se puede convertir en el compuesto (XXXIV) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXI).

- 5 El compuesto (XXXIV) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) se puede convertir en el compuesto (XXXV) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXII).

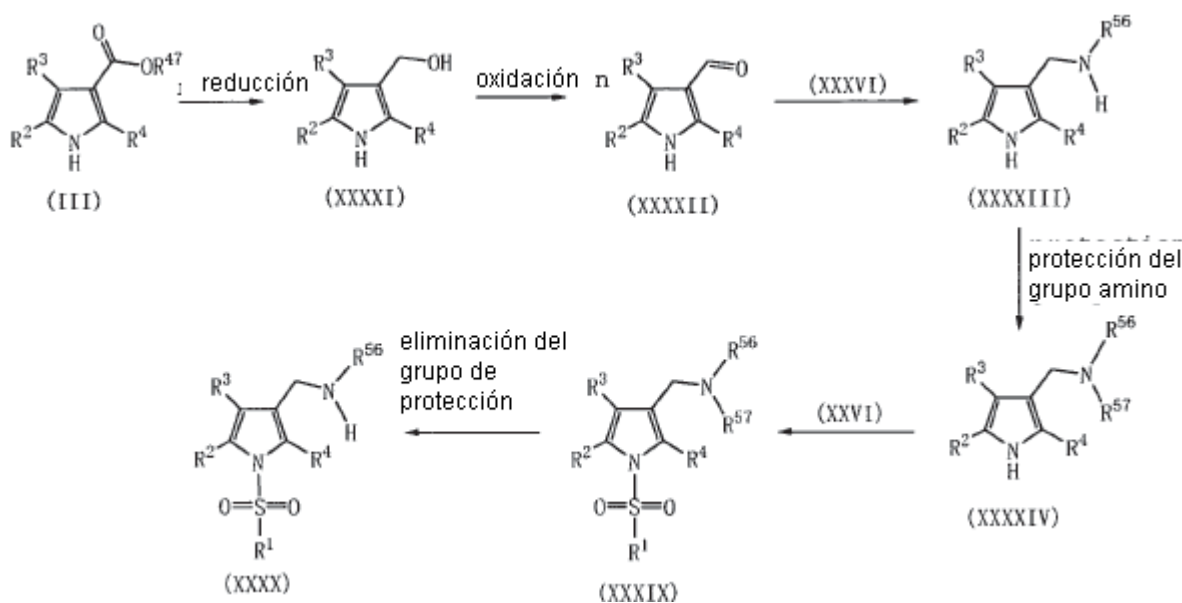
Haciendo reaccionar el compuesto (XXXV) con un compuesto representado por la fórmula (XXXVI)



- 10 en donde R^{56} es un grupo alquilo C_{1-6} , se puede producir el compuesto (XXXVII) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (II) a partir del compuesto (XXII).

- 15 El compuesto (XXXVII) se puede convertir en el compuesto (XXXIX) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) convirtiendo el compuesto en el compuesto (XXXVIII) en donde R^{57} es un grupo protector amino (por ejemplo, grupo terc-butilcarbamato [grupo BOC], grupo bencilcarbamato (grupo Cbz)) y otros símbolos son como se definieron con anterioridad por protección de un grupo amino de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), páginas 494 - 653, Wiley-Interscience, 1999, y luego por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXIX).

- 20 El compuesto (XXXIX) se puede convertir en el compuesto (XXXX) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) eliminando el grupo protector amino por medio de un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), páginas 494 - 653, Wiley-Interscience, 1999.



El compuesto (III) se puede convertir en el compuesto (XXXXI) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXI).

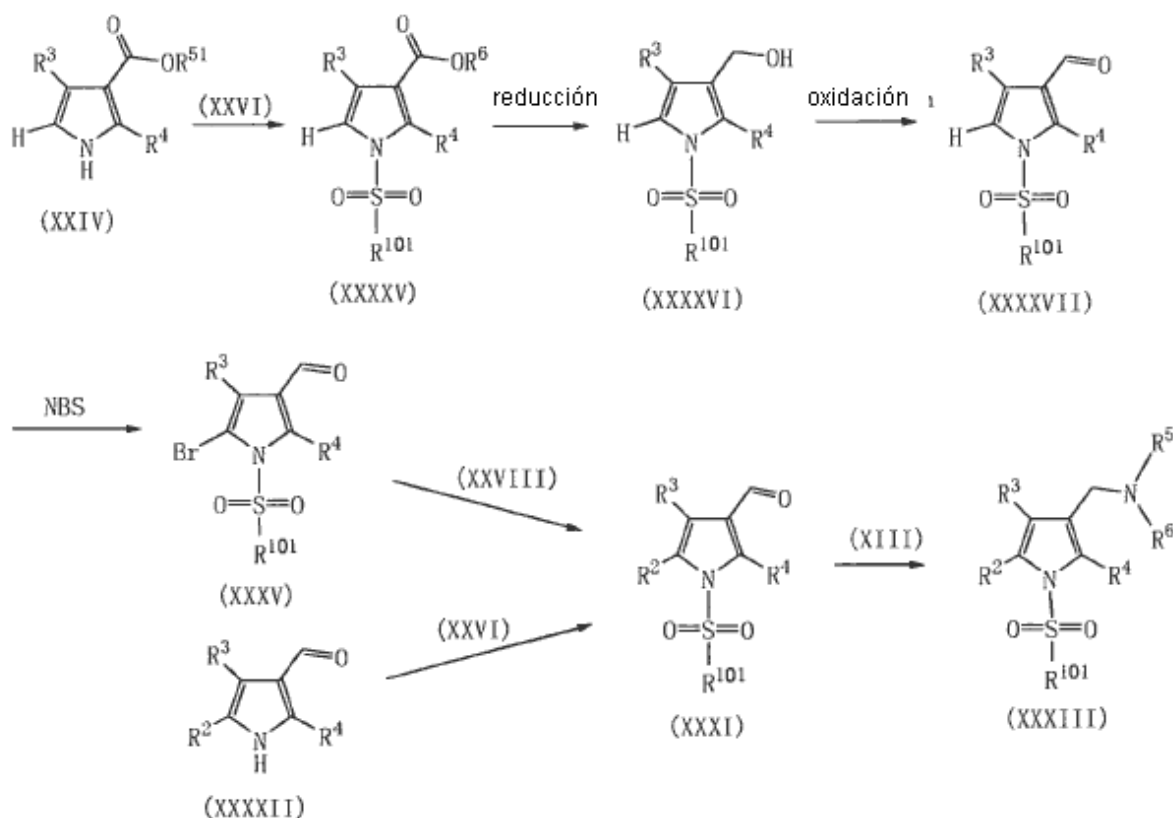
5 El compuesto (XXXXI) se puede convertir en el compuesto (XXXXII) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXII).

El compuesto (XXXXII) se puede convertir en el compuesto (XXXXIII) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXXVII).

10 El compuesto (XXXXIII) se puede convertir en el compuesto (XXXIX) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) convirtiendo el compuesto en el compuesto (XXXXIV) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) al proteger un grupo amino de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), páginas 494 - 653, Wiley-Interscience, 1999, y luego por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXVII).

15 El compuesto (XXXIX) se puede convertir en el compuesto (XXXX) (en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad) eliminando el grupo protector amino por medio de un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), páginas 494 - 653, Wiley-Interscience, 1999.

Además, los compuestos (XXXV), (XXXI) y (XXXIII) también se pueden producir por medio de los siguientes métodos.



5 El compuesto (XXIV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad y/o de acuerdo con los correspondientes símbolos de la fórmula (I), (II-a) o (II-c) anterior, se puede convertir en el compuesto (XXXV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXVII).

El compuesto (XXXV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXVI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXI).

10 El compuesto (XXXVI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXVII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXII).

El compuesto (XXXVII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXV).

15 El compuesto (XXXV) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXIX).

20 El compuesto (XXXII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio de un método similar al método de producción del compuesto (XXVII).

El compuesto (XXXI) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXXIII) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad por medio del método antes mencionado.

25 En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, se puede introducir un grupo protector usado en general en la química de los péptidos en estos grupos. En este caso, al eliminar el grupo protector de ser necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto objeto. La introducción y la eliminación de estos grupos protectores se pueden llevar a cabo por medio de un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la invención (también mencionados en la presente como el compuesto (I)) se pueden aislar y purificar con un medio conocido, tales como transferencia de fase, concentración, extracción del disolvente, fraccionamiento, conversión de líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía.

5 Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal deseable por medio de un método conocido per se o un método análogo; por el contrario, cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre o en otra sal deseada por medio de un método conocido per se o un método análogo.

10 Cuando el compuesto (I) contiene isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero, un rotámero, ya sea isómero y una mezcla de ellos, también están comprendidos en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto de un racemato también está comprendido en el compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos simples de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocidos per se (concentración, extracción del disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

15 El compuesto (I) puede ser un cristal y tanto un cristal individual como mezclas de cristales están comprendidos en el compuesto (I). Los cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con métodos de cristalización conocidos per se.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos incluidos en el compuesto (I).

20 Un compuesto rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I) también está comprendido en el compuesto (I).

25 El compuesto (I) (o el compuesto (II)) de la presente invención (aquí a veces abreviado como el compuesto de la presente invención) tienen un efecto inhibidor de la bomba de protones y suprimen efectivamente la secreción de ácidos gástricos. Además, si bien muestran una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad) y alta solubilidad en agua y son superiores en estabilidad, cinética in vivo (absorbabilidad, distribución, metabolismo, excreción) y expresión de eficacia, son de utilidad como agentes farmacéuticos.

30 El compuesto de la presente invención es de utilidad para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera gástrica debida a estrés posoperatorio, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroideos, etc.); gastritis; esofagitis erosiva; enfermedad por reflujo gastroesofágico (enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis; NUD (dispepsia no ulcerosa); cáncer gástrico (incluyendo cáncer gástrico asociado con producción promovida de interleuquina- 1β debido a polimorfismo génico de la interleuquina -1); linfoma MALT de estómago; síndrome de Zollinger-Ellison; hiperacidez gástrica (por ejemplo, hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio); hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (por ejemplo, estrés causado por cirugía mayor que requiere de control intensivo posoperatorio y trastorno cerebrovascular, trauma cerebral, insuficiencia orgánica múltiple y quemadura extensa, cada una requiriendo un tratamiento intensivo); administración preanestésica, erradicación de *Helicobacter pylori*, en mamíferos (por ejemplo, humanos, simios, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.).

40 Tal como se usa en la presente, la esofagitis por reflujo y enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis antes mencionadas se mencionan a veces de forma colectiva simplemente como GERD.

45 El contenido de un compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso respecto de la composición entera. A pesar de variar según el blanco de administración, la vía de administración, la enfermedad objeto, su dosis es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.500 mg/día, con preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/día, en base al ingrediente activo cuando, por ejemplo, el compuesto se administra por vía oral como un agente antiulceroso a un humano adulto (60 kg). El compuesto de la presente invención se puede administrar una vez por día o en 2 o 3 partes divididas por día.

50 El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, por administración tópica, rectal, intravenosa) como tal o como una preparación que contiene una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable mezclado de acuerdo con un método conocido per se, tales como comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda), tableta de desintegración oral, líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida, parche. En particular, el
55 compuesto de la presente invención se administra, con preferencia, como una preparación oral en forma de comprimido, gránulo, cápsula.

- El portador farmacológicamente aceptable que se puede usar para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas en uso común como materiales farmacéuticos, incluyendo excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, polímeros hidrosolubles y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y disolventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tampones y agentes suavizantes para preparaciones líquidas. Otros aditivos convencionales tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes endulzantes, agentes de acidificación, agentes de burbujeo y saborizantes se pueden usar también de ser necesario.
- Estos “excipientes” incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, óxido de titanio.
- Estos “lubricantes” incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico.
- Estos “aglutinantes” incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa en baja sustitución.
- Estos “disgregantes” incluyen (1) crospovidona, (2) lo que se denominan superdisgregantes tales como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Chemical) y carmelosa sódica (Gotoku Yakuhin) etc, (3) carboximetilalmidón sódico (por ejemplo, producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa en baja sustitución (por ejemplo, producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, etc. Dicha “crospovidona” puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo polivinilpirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona y se ejemplifica por Colidon CL (producido por BASF), Polyplasdon XL (producido por ISP), Polyplasdon XL-10 (producido por ISP), Polyplasdon INF-10 (producido por ISP).
- Estos “polímeros hidrosolubles” incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en etanol y solubles en agua [por ejemplo, derivados celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa (de ahora en más en la presente, también mencionada como HPC), etc, polivinilpirrolidona], polímeros insolubles en etanol solubles en agua [por ejemplo, derivados celulósicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (de ahora en más en la presente, mencionada como HPMC) etc., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar].
- Estas “sales inorgánicas básicas” incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas básicas de sodio, de potasio, de magnesio y/o de calcio. Se prefieren sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Se prefieren más las sales inorgánicas básicas de magnesio. Estas sales inorgánicas básicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-fosfato disódico. Estas sales inorgánicas básicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio. Estas sales inorgánicas básicas de magnesio incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ e hidróxido de aluminio y magnesio. Se prefieren carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio. Estas sales inorgánicas básicas de calcio incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.
- Estos “disolventes” incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.
- Estos “auxiliares de disolución” incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio.
- Estos “agentes de suspensión” incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltrietaolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa etc.
- Estos “agentes isotonzantes” incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol.
- Estos “tampones” incluyen, por ejemplo, soluciones amortiguantes de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.
- Estos “agentes suavizantes” incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico.
- Estos “conservantes” incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico.
- Estos “antioxidantes” incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol.
- Estos “agentes colorantes” incluyen, por ejemplo, colorantes comestibles tales como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 etc.; lacas comestibles, óxido férrico rojo.
- Estos “agentes endulzantes” incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina.

Estos “agentes acidificantes” incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico.

Estos “agentes de burbujeo” incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

Estos “saborizantes” pueden ser sustancias sintéticas o sustancias naturales e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol, frutilla.

- 5 El compuesto de la presente invención se puede preparar como una preparación para administración oral de acuerdo con un método comúnmente conocido, por ejemplo, por formación por compresión con un portador tales como un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante o similares y posteriormente por recubrimiento de la preparación de ser necesario por medio de un método comúnmente conocido a los fines del enmascaramiento del sabor, disolución entérica o liberación sostenida. Para una preparación entérica, se puede proporcionar una capa intermedia por medio de un método comúnmente conocido entre la capa entérica y la capa que contiene el fármaco a los fines de separar las dos capas.

10 Para preparar el compuesto de la presente invención como un comprimido de desintegración oral, los métodos disponibles incluyen, por ejemplo, un método en el cual un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa se reviste con el compuesto de la presente invención y, de ser necesario, una sal inorgánica básica y luego se recubre con un polímero hidrosoluble que contiene una capa de cubierta para dar una composición que se reviste con una capa entérica que contiene polietilenglicol, luego se recubre con una capa de revestimiento entérico que contiene citrato de trietilo, luego se recubre con una capa de revestimiento entérico que contiene polietilenglicol y finalmente, se reviste con manitol para dar gránulos finos, que se mezclan con aditivos y se les da forma.

15 La “capa de recubrimiento entérico” antes mencionada incluye, por ejemplo, una capa que consiste en una mezcla de uno o varios tipos de sustratos poliméricos entéricos acuosos tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L30D-55 (marca registrada; producido por Rohm), Colicoat MAE30DP (marca registrada; producido por BASF), Polyquid PA30 (marca registrada; producido por San-yo Chemical) etc.), carboximetilcelulosa, goma laca; sustratos de liberación sostenida tales como copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit NE30D (marca registrada), Eudragit RL30D (marca registrada), Eudragit RS30D (marca registrada), etc.); polímeros hidrosolubles; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino.

20 El “aditivo” antes mencionado incluye, por ejemplo, alcoholes de azúcar solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducido, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina carmelosa sódica), etc.), hidroxipropilcelulosa en baja sustitución (por ejemplo, LH-22, LH-32, LH23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), mezcla de ellos, etc.). Por otra parte, también se usan aglutinantes, agentes acidificantes, agentes de burbujeo, agentes endulzantes, saborizantes, lubricantes, agentes colorantes, estabilizantes, excipientes, disgregantes etc.

- 35 El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con 1 a 3 otros ingredientes activos.

Estos “otros ingredientes activos” incluyen, por ejemplo, sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, etc.

40 Estas “sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*” incluyen, por ejemplo, penicilinas antibióticas (por ejemplo, amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), cefemos antibióticos (por ejemplo, cefixima, cefaclor, etc.), macrólidos antibióticos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, etc.), tetraciclinas antibióticas (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), aminoglicósidos antibióticos (por ejemplo, gentamicina, ampicilina, etc.), imipenem, etc. De estas sustancias, se prefieren las penicilinas antibióticas, macrólidos antibióticos.

Esos “compuestos de imidazol” incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol.

Estas “sales de bismuto” incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto.

- 45 Estos “compuestos de quinolona” incluyen, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina.

50 Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se usa con preferencia un compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención con penicilina antibiótica (por ejemplo, amoxicilina) y eritromicina antibiótica (por ejemplo, claritromicina). Cuando el compuesto de la presente invención se usa para la erradicación de *Helicobacter pylori*, si bien el compuesto de la presente invención tiene una actividad antibacteriana contra *H. pylori*, cuando se usa junto con otro ingrediente activo, puede mejorar la acción antibacteriana de otros antibióticos a base de acción de control del pH en el estómago, además de la actividad antibacteriana del compuesto per se de la presente invención y también proporciona un efecto asistente como un efecto de erradicación en base a la acción de los antibióticos para usar en combinación.

Estos "otros ingredientes activos" y el compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se pueden mezclar, preparar como una composición farmacéutica simple [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.], de acuerdo con un método conocido per se para uso combinado o se pueden preparar como preparaciones separadas y administrar al mismo sujeto simultáneamente o de forma gradual.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos experimentales, que no se construyen como limitativos.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, la "temperatura ambiente" significa en general de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, pero no está limitada estrictamente en particular. La relación de mezcla de los líquidos muestra una relación en volumen. A menos que se especifique otra cosa, "%" implica % en peso. El rendimiento es en mol/mol%. La cromatografía en columna de gel de sílice se llevó a cabo usando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm) fabricada por MERCK o Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (marca registrada) NH (descrita como cromatografía en columna de gel de sílice básica). Para el espectro de ¹H-RMN, se usó tetrametilsilano como el estándar interno y el espectrómetro Varian Gemini-200 (200MHz), Mercury-300 (300MHz), el espectrómetro Bruker AVANCE AV300 (300MHz) y el equipo de resonancia magnética nuclear JNM-AL400 (400MHz) (JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.)) se usaron para la medición. Las siguientes abreviaturas se usan para mostrar los resultados de medición.

s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete, t: triplete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete, br: amplio, brs: singulete amplio, brd: doblete amplio, brt: triplete amplio, J: constante de acoplamiento, Hz: Hertz.

Ejemplo de referencia 1

2-ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato

Carbonato de potasio (13,82 g) se añadió a cianoacetato de etilo (37 mL) y la mezcla se agitó a 40-45 °C durante 45 min. Una solución (100 mL) de bromuro de fenacilo (10,0 g) en acetona se añadió gota a gota durante 30 min. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1->1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 10,41 g, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,55 (1H, dd, j=16,0 Hz, 5,6 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 7,0 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 5,6 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,40-7,70 (3H, m), -7,90-8,00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 2

2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (60 mL) de 2-ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (5,0 g) en tetrahidrofurano se sopló en cloruro de hidrógeno (28 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A continuación, se sopló nitrógeno para eliminar el cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 4,24 g, 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,20-7,60 (5H, m), 8,79 (1H, br).

Ejemplo de referencia 3

5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (50 mL) de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8,5 g) en etanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (producto que contenía el 50% de agua, 0,5 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:□1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 4,50 g, 62%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,91 (1H, m), 7,20-7,70 (6H, m), 8,77 (1H, br).

Ejemplo de referencia 4

1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Hidruro de sodio (60% en aceite, 408 mg) se lavó con hexano y se añadió a N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y una solución (5 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió. Tras agitar a 0 °C durante 30 min, una solución (10 mL) de cloruro de tosilato (1,94 g) en N,N-dimetilformamida se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2,90 g, 84%).

- 5
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,36 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,40 (9H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 5

{1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanol

Una solución (30 mL) de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,85 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y 1,5 mol/l de solución toluénica (12,8 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadió gota a gota durante 30 min y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 2,29 g, 91%).

- 15
- 20

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,35 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-7,40 (8H, m).

Ejemplo de referencia 6

1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (10 mL) de {1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanol (1,50 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (150 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (932 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 1,23 g, 82%).

- 25
- 30

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,37 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,05-7,50 (9H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 7

(1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanol

Una solución (5 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida se enfrió hasta 0 °C e hidruro de sodio (60% en aceite, 139 mg) se añadió tras lavar con hexano. La mezcla luego se agitó a 0 °C durante 30 min, cloruro de 4-fluorobencensulfonyl (542 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. 1,5 mol/l de solución toluénica (3,86 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 410 mg, 53%).

- 35
- 40
- 45

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,57 (2H, d, J = 5,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,97 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,15-7,45 (8H, m).

Ejemplo de referencia 8

1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando {1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanol (405 mg), perrutenato de tetra-n-propilamonio (42 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (247 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,0 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 321 mg, 80%).

- 50

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,10-7,45 (7H, m), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 9

[1-(Metilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanol

5 Una solución (5 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida se enfrió hasta 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 140 mg) tras lavar con hexano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de mesilo (0,269 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y 1 mol/l de ácido clorhídrico (5 mL) se añadió. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1). El sólido incoloro obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 1,5 mol/l (3,5 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 230 mg, 390).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,85 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,36 (1H, 5 d, J = 2,2 Hz), 7,20-7,60 (6H, m).

20 Ejemplo de referencia 10

1-(Metilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

25 Usando [1-(metilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanol (220 mg), perrutenato de tetra-n-propilamonio (31 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (177 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 165 mg, 76%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,88 (3H, s), 6,30 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,20-7,60 (6H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 11

1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (250 mg), 20 hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) y cloruro de 4-metoxibencensulfonyl (264 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 433 mg, 970).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,82 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,40 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 12

35 1-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

40 1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (430 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 1,5 mol/l (3,36 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 mL), perrutenato de tetra-n-propilamonio (39 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (227 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 249 mg, 650).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,82 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,45 (7H, m), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 13

50 2-acetil-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

Una solución (20 mL) de 3-oxobutanoato de etilo (6,37 mL) en N,N-dimetilformamida se enfrió hasta 0 °C, hidruro de sodio (60% en aceite, 2,4 g) se añadió tras lavar con hexano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió hasta 0 °C y una solución (10 mL) de bromuro de fenacilo (10,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 11,52 g, 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,20-1,35 (3H, m), 2,45 (3H, s), 3,40-3,80 (2H, m), 3,90-4,10 (1H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 7,40-7,60 (3H, m), 7,90-8,00 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 14

2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

2-acetil-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (3,0 g) y acetato de amonio (1,39 g) se añadieron a ácido acético (20 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 1,25 g, 45%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (3, t, J = 7,4 Hz), 2,59 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,20-7,50 (5H, m), 8,40 (1H, br).

Ejemplo de referencia 15

1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 Usando 2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (500 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 175 mg) y cloruro de 4-fluorobencensulfonilo (848 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 270 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 8,8 Hz), 2,89 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 8,8 Hz), 6,48 (1H, s), 7,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,20-7,50 (7H, m).

25 Ejemplo de referencia 16

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (380 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Una solución de 1,5 mol/l (1,96 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1). El aceite marrón obtenido se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. El perrutenato de tetra-n-propilamonio (34 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (172 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 210 mg, 62%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,90 (3H, s), 6,48 (1H, s), 7,05 (2H, t, J = 9,4 Hz), 7,15-7,45 (7H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 17

5-(4-Fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

45 Usando 4-fluorobromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 2, 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,39 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,09-7,27 (6H, m), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 18

50 5-(3-Metilfenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 3-metilbromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(3-metilfenil)-4-oxobutanoato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 2, 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 2,38 (3H, s), 6,52 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 6,85 (1H, s), 6,95-7,00 (1H, m), 7,10-7,22 (6H, m), 8,08 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 19

5-(3-Fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 10 Usando 3-fluorobromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(3-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 2, 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,39 (3H, s), 6,57 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,79-6,85 (1H, m), 6,98-7,34 (7H, m), 8,11 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,88 (1H, s).

- 15 Ejemplo de referencia 20

1-[(2-Metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 20 Usando cloruro de 2-metilbencensulfonyl en lugar de cloruro de tosilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, s), 6,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,13-7,18 (4H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 21

5-Fenil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 25 Usando cloruro de 4-trifluorometilbencensulfonyl en lugar de cloruro de tosilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 5-fenil-1-[[4(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,60 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,41-7,45 (3H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 22

1-[(4-Fluoro-2-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 35 Usando cloruro de 4-fluoro-2-metilbencensulfonyl en lugar de cloruro de tosilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 1-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 6,53-6,59 (2H, m), 6,88 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, 2,6 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,16-7,21 (3H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, m), 9,91-9,92 (1H, m).

Ejemplo de referencia 23

- 40 2-ciano-4-(2-metilfenil)-4-oxobutanoato de etilo

- 45 2'-Metilacetofenona (13,42 g) se disolvió en éter dietílico (100 mL) y bromo (16,0 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-bromo-1-(2-metilfenil)etanona cruda (21,3 g) en forma de un aceite. Al cianoacetato de etilo (79,20 g) se añadió carbonato de potasio (27,64 g) y la mezcla se agitó a 43 - 45 °C durante 45 min. Una solución (150 mL) de 1-bromo-1-(2-metilfenil)etanona cruda (21,3 g) en acetona se añadió gota a gota durante 30 min. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

se concentró a presión reducida. Un exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→8:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 46,44 g, aproximadamente 100%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,9 Hz), 2,53 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 5,2, 18,7 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 7,1, 17,9 Hz), 4,11-4,20 (1H, m), 4,31 (2H, q, J = 7,9 Hz), 7,25-7,34 (2H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo de referencia 24

2-ciano-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoato de etilo

- 10 4'-Metoxiacetofenona (15,0 g) se disolvió en cloroformo (70 mL) y éter dietílico (50 mL) y una solución de bromo (16,0 g) en cloroformo (20 mL) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona cruda (rendimiento 22,05 g) en forma de cristales. Al cianoacetato de etilo (79,20 g) se añadió carbonato de potasio (27,65 g) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hr. Una solución (100 mL) de 1-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona cruda (22,0 g) en acetona se añadió gota a gota durante 20 min. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Un exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano 5 acetato de etilo = 9: 1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 30,25 g, aproximadamente 100%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,45-3,56 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,08-4,20 (1H, m), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

- 25 Ejemplo de referencia 25

2-ciano-4-oxo-4-[(2-trifluorometilfenil)butanoato de etilo

- 30 2'-(Trifluorometil)acetofenona (10,0 g) se disolvió en cloroformo (30 mL) y éter dietílico (30 mL), una solución de bromo (8,50 g) en cloroformo (20 mL) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida para dar 1-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)etanona cruda. Carbonato de potasio (13,82 g) se añadió a cianoacetato de etilo (44,44 g) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hr. Una solución (100 mL) de 1-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)etanona cruda en acetona se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 10,43 g, a partir de 2'-(trifluorometil)acetofenona, 66%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 3,59-3,70 (1H, m), 4,08-4,22 (1H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,57-7,80 (4H, m).

Ejemplo de referencia 26

- 45 5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Usando 2-ciano-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplo de referencia 2 y 3 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,83 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,38-7,46 (3H, m), 8,60 (1H, brs).

- 50 Ejemplo de referencia 27

5-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Usando 2-ciano-4-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)butanoato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplo de referencia 2 y 3 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,81 (1H, s), 7,42-7,61 (5H, m), 8,69 (1H, br).

Ejemplo de referencia 28

5-(4-fluorofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 Usando 4-fluorobromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo y se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplo de referencia 2 y 3 para sintetizar 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Hidruro de sodio (60% en aceite, 0,32 g) se añadió a una solución (20 mL) de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,56 g) en N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, se añadió cloruro de bencensulfonyl (1,41 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→7:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 1,70 g, 68%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 5,5 Hz, 8,7 Hz), 7,33-7,35 (4H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 29

5-(4-fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 Usando 4-fluorobromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo y se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplo de referencia 2 y 3 para sintetizar 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Hidruro de sodio (60% en aceite, 0,58 g) se añadió a una solución (20 mL) de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,85 g) en N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, el cloruro de 4-fluorobencensulfonyl (2,92 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 4,66 g, 97%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,96-7,06 (4H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 30

5-(4-fluorofenil)-1-[[4 (trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 Usando 4-fluorobromuro de fenacilo en lugar de bromuro de fenacilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1 para sintetizar 2-ciano-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo y se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplo de referencia 2 y 3 para sintetizar 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Hidruro de sodio (60% en aceite, 0,28 g) se añadió a una solución (20 mL) de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,49 g) en N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, cloruro de 4-trifluorometilbencensulfonyl (1,85 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 1,80 g, 64%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 31

45 5-(4-Fluorofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-(4-fluorofenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,33-7,40 (4H, m), 7,51-7,63 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,88 (1H, s).

50 Ejemplo de referencia 32

5-(2-Metilfenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 2-ciano-4-(2-metilfenil)-4-oxobutanoato de etilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 2 para sintetizar 2-cloro-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de cristales.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,80 (3H, s), 2,41 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,07-7,35 (7H, m), 8,12 (1H, s), 9,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 33

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 10 Usando 5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 6,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 8,9 Hz, 4,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,87 (1H, s).

- 15 Ejemplo de referencia 34

5-(4-Fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-(4-fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,97-7,08 (4H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,88 (1H, s).

Ejemplo de referencia 35

5-(4-Fluorofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-(4-fluorofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 para dar el compuesto del título en forma de cristales.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,59 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,11-7,17 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 36

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 30 Usando 5-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de cristales.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,65 (1H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,33-7,46 (3H, m), 7,57-7,67 (3H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,89 (1H, s).

- 35 Ejemplo de referencia 37

1-[(4-Metilfenil)sulfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 2-ciano-4-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)butanoato de etilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 2 para sintetizar 2-cloro-5-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de cristales.

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,40 (3H, s), 6,63 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36-7,42 (1H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,88 (1H, s).

Ejemplo de referencia 38

2-Metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 45 Usando 2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y cloruro de bencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para sintetizar 2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo y

procedimientos como en los Ejemplos de referencia 5 y 6 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,88 (3H, s), 6,47 (1H, s), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48-7,61 (1H, m), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 39

5 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Una solución (250 mL) de isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (15,0 g) y acrilato de metilo (6,92 mL) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una suspensión (100 mL) de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se filtró a través de un filtro de vidrio llenado con gel de sílice (diámetro 8 cm, altura 4 cm) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 4,69 g, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,43 (1H, m), 8,50 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 40

5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

15 Una solución (70 mL) de 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4,48 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, N-bromosuccinimida (6,30 g) se añadió, piridina (5 gotas) se añadió y la mezcla se dejó reposar en un refrigerador ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 3,59 g, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 6,58 (1H, m), 7,36 (1H, m), 8,60 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 41

5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

25 Hidruro de sodio (60% en aceite, 681 mg) se lavó con hexano y se añadió a N,N-dimetilformamida (10 mL). Tras enfriar hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, una solución (10 mL) de 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,90 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y nuevamente se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución (5 mL) de cloruro de 4-metoxibencensulfonyl (3,23 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min y a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 3,02 g, 57%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 42

5-Bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído

40 Una solución (30 mL) de 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,00 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió una solución de 1,5 mol/l (11,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno gota a gota durante 15 min y la mezcla luego se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hr. Una solución de 1,5 mol/l (5,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min y a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (40 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución (30 mL) del residuo en acetonitrilo se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, perrutenato de tetra-n-propilamonio (281 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (1,41 g) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 2,07 g, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,90 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,75 (1H, s).

Ejemplo de referencia 43

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

- 5 A una solución (90 mL) de 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (3,0 g) en metanol se añadió cloruro de metilamonio (5,88 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Cianotriborhidrato de sodio (1,64 g) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Al filtrado se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (2,28 g) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), hidrógeno-carbonato de sodio (1,10 g) y agua (10 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 2,25 g, 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,78 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,33 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo de referencia 44

- 20 4-(Azidometil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-fenil-1H-pirrol

- Una solución (10 mL) de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (500 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, una solución de 1,5 mol/l (2,70 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. 1 mol/l de ácido clorhídrico (6 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución (2 mL) del residuo en diclorometano se añadió a una solución (5 mL) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzo quinona (612 mg), trifenilfosfina (532 mg) y azida de tetra-n-butilamonio (768 mg) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 233 mg, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15-7,40 (8H, m).

Ejemplo de referencia 45

4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 35 Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (8,55 g), crotonato de etilo (5,0 g) y terc-butóxido de potasio (5,90 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 4,77 g, 71%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,29 (3H, s), 4,27 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,53 (1H, m), 7,38 (1H, m), 8,30 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 46

- 40 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Usando 4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (4,50 g) y N-bromosuccinimida (5,2 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 40 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 5,20 g, 76%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,23 (3H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,30 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 47

5-bromo-4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 50 Usando hidruro de sodio (60% en aceite, 620 mg), 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (3,0 g) y cloruro de tosilo (2,95 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 4,27 g, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,15 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,09 (1H, s).

Ejemplo de referencia 48

4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 5-bromo-4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g), ácido fenilborónico (473 mg), carbonato de sodio (823 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (299 mg) se suspendieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua destilada (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (rendimiento 430 mg, 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,95-7,40 (9H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 49

- 15 4-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- Una solución de (10 mL) 4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (420 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, una solución de 1,5 mol/l (2,1 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. 1 mol/l de ácido clorhídrico (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.
- 20 Una solución (15 mL) del residuo en acetonitrilo se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, perrutenato de tetra-n-propilamonio (37 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (185 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,0 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 320 mg, 90%).
- 25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,02 (3H, s), 2,38 (3H, s), 6,99-7,40 (9H, m), 8,04 (1H, s), 9,95 (1H, s).

Ejemplo de referencia 50

{5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metilmetilcarbamato de terc-butilo

- 30 Usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y cloruro de tosilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para sintetizar 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 42 y 43 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,43 (3H, s), 2,78 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,23 (1H, s), 7,25-7,35 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 51

5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

- Hidruro de sodio (60% en aceite, 1,1 g) se lavó con hexano y se añadió a N,N-dimetilformamida (50 mL). La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y una solución (10 mL) de 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió. Tras agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, una solución (5 mL) de cloruro de bencensulfonilo (3,3 mL) en N,N-dimetilformamida se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 8,5 g, 99%).
- 40
- 45

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,55-7,60 (2H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 7,96-7,99 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 52

[5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Una solución (80 mL) de 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (7,1 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, una solución de 1,5 mol/l (42 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 30 min y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr. 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 7,1 g, cuantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,62 (1H, brs), 4,51 (2H, s), 6,33-6,34 (1H, m), 7,44-7,45 (1H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,93-7,97 (2H, m).

Ejemplo de referencia 53

10 5-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (80 mL) de [5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (7,1 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (0,63 g), N-óxido de N-metilmorfolina hidrato (4,2 g) y tamices moleculares 4A en polvo (3,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 4,6 g, 71%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,73 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,57-7,63 (2H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,98-8,02 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,77 (1H, s).

20 Ejemplo de referencia 54

1-[5-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución (60 mL) de 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (3,5 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (7,5 g) y cianoborhidruro de sodio (2,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 4,4 g, cuantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,98 (1H, brs), 3,66 (2H, S), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,57 (3H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,93-7,97 (2H, m).

30 Ejemplo de referencia 55

{[5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 1-[5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (4,4 g) en acetato de etilo (60 mL) se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (2,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 3,4 g, 73%).

¹H-RMN (CLCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,79 (3H, brs), 4,17 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,35 (1H, brs), 7,51-7,57 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

Ejemplo de referencia 56

metil{[1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo

Una suspensión de {[5-bromo-1-(fenilsulfonyl)1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (1,02 g), ácido 3-tienilborónico (0,61 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,41 g) y carbonato de sodio (0,75 g) en 1,2-dimetoxietano (25 mL)-agua (25 mL) se agitó a 105 °C durante 7 hr. Tras enfriar, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,90 g, 88%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,21 (2H, brs), 20 6,13 (1H, brs), 7,04 (1H, dd, J = 1,2, 3,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 1,2, 3,0 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 3,0, 5,1 Hz), 7,30-7,39 (5H, m), 7,48-7,54 (1H, m).

Ejemplo de referencia 57

metil[5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

5 Una suspensión de {{5-bromo-1-(fenilsulfonil)1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (1,04 g), ácido fenilborónico (0,45 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,42 g) y carbonato de sodio (0,77 g) en 1,2-dimetoxietano (25 mL), agua (25 mL) se agitó a 105 °C durante 12 hr. Tras enfriar, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,97 g, 940).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,80 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,09 (1H, brs), 7,19-7,23 (2H, m), 7,26-7,38 (8H, m), 7,47-7,53 (1H, m).

Ejemplo de referencia 58

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

15 Usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55 para sintetizar 5-bromo-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 52, 53, 54 y 55 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,79 (3H, brs), 4,17 (2H, brs), 6,25 (1H, brs), 7,19-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, brs), 7,93-7,98 (2H, m).

20 Ejemplo de referencia 59

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

25 Usando {{5-bromo-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (0,60 g), ácido 3-tienilborónico (0,35 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,24 g) y carbonato de sodio (0,43 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,42 g, 69%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,14 (1H, brs), 6,97-7,06 (3H, m), 7,14-7,15 (1H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m).

Ejemplo de referencia 60

{{5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

30 Usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y cloruro de 3-clorobencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55 para sintetizar 5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y procedimientos como en los Ejemplos de referencia 52, 53, 54 y 55 se llevaron a cabo secuencialmente para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,80 (3H, brs), 4,18 (2H, brs), 6,26 (1H, brs), 7,33 (1H, brs), 7,46-7,51 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 7,89-7,90 (1H, m).

Ejemplo de referencia 61

{{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

40 Usando {{5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (1 g), ácido fenilborónico (526 mg), carbonato de sodio (687 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (374 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 57 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 726 mg, 730).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,81 (2H, brs), 6,11 (1H, brs), 7,19-7,49 (10H, m).

Ejemplo de referencia 62

{{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

45 Usando {{5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (1 g), ácido 3-tienilborónico (553 mg), carbonato de sodio (687 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (374 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 712 mg, 710).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,16 (1H, brs), 7,03-7,05 (1H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,23-7,31 (5H, m), 7,45-7,49 (1H, m).

Ejemplo de referencia 63

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

- 5 Usando {{5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (1 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (628 mg), carbonato de sodio (708 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (388 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 930 mg, 870).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,80 (3H, s), 4,22 (2H, brs), 6,09 (1H, brs), 6,91-7,50 (9H, m).

- 10 Ejemplo de referencia 64

(5-Fenil-1H-pirrol-3-il)metanol

- 15 Una solución (100 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,16 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,5 mol/l (24 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr, agua (2 mL) se añadió gota a gota durante 2 min y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron celite y sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo rojo pálido (rendimiento 1,51 g, 87%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 4,34 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,45-6,46 (1H, m), 6,74 (1H, br), 7,11-7,15 (1H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 11,05 (1H, s).

- 20 Ejemplo de referencia 65

5-Fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 25 A una solución (45 mL) de (5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanol (1,51 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (0,46 g), N-óxido de N-metilmorfolina (2,36 g) y tamices moleculares 4A en polvo (4,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento 0,92 g, 620).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,95 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,50-7,52 (3H, m), 9,02 (1H, br), 9,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 66

- 30 metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

- 35 A una solución (92 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,92 g) en metanol se añadió solución al 40% de metilamina (1,26 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (305 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Agua (200 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada (50 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (48 mL) y bicarbonato de di-terc-butilo (1,41 g) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 hr y se dividió con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,99 g, 640).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, s), 4,30 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 8,37 (1H, br).

Ejemplo de referencia 67

2-Bromo-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona

- 45 A una solución de 2'-fluoropropiofenona (25,0 g) en ácido acético (250 mL) se añadió lentamente bromo (8,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 36,8 g, 970).

50

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,89-1,91 (3H, m), 5,27-5,34 (1H, m), 7,12-7,19 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,88-7,93 (1H, m).

Ejemplo de referencia 68

2-Bromo-1-(3-tienil)etanona

5 A una solución de 3-acetiltiofeno (3,73 g) en éter dietílico (60 mL) se añadió cloruro de aluminio (386 mg) y la mezcla se agitó durante 5 min. Bromo (1,55 mL) se añadió lentamente a temperatura ambiente a esta mezcla y la mezcla luego se agitó durante 2 hr. Solución acuosa de carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 3,93 g, 65%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,34 (2H, s), 7,35-7,38 (1H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 69

2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo

15 A una solución de 2'-fluoroacetofenona (28,6 g) en acetato de etilo (400 mL), se añadió bromuro de cobre (II) (92,6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona cruda (rendimiento 90,5 g) en forma de un aceite. Carbonato de potasio (88 g) se añadió a cianoacetato de etilo (168 g) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hr. Una solución (360 mL) de 1-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona cruda (90,5 g) en acetona se añadió gota a gota durante 20min. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. A la mezcla de reacción agua (300 mL) y acetato de etilo (300 mL) se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa al 10% de dihidrógeno-fosfato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Un exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 20:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 64,0 g, aproximadamente 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,55-3,80 (2H, m), 4,11 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,24-4,34 (2H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,55-7,62 (1H, m), 7,94 (1H, dt, J = 1,8, 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 70

2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

30 A una solución de cianoacetato de metilo (15,5 mL) y diisopropiletilamina (64 mL) en tetrahidrofurano (110 mL) se añadió una solución de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona (36,8 g) en tetrahidrofurano (160 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 31,9 g, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,42-1,46 (3H, m), 3,82-3,85 (4H, m), 3,99-4,17 (1H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 7,85-7,91 (1H, m).

Ejemplo de referencia 71

2-acetil-3-metil-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

40 Usando 3-oxobutanoato de etilo (12,2 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 4,24 g) y 2-bromopropiofenona (22,0 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 13 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 22,1 g, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,13-1,21 (3H, m), 1,31-1,36 (3H, m), 2,312,41 (3H, m), 4,04-4,31 (4H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,98-8,03 (2H, m).

45 Ejemplo de referencia 72

2-acetil-3-metil-4-oxo-4-(3-tienil)butanoato de etilo

Usando 3-oxobutanoato de etilo (2,40 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 803 mg) y 2-bromo-1-(3-tienil)etanona (3,80 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 13 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 1,87 g, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27-1,32 (3H, m), 2,43 (3H, s), 3,39-3,48 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 4,18-4,26 (3H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 8,12-8,14 (1H, m).

Ejemplo de referencia 73

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

5 Una mezcla de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (19,3 g) y solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1 \rightarrow 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 8,76 g, 53%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36-1,41 (3H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,99-7,00 (1H, m), 7,09-7,26 (3H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 9,08 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 74

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

15 A una solución de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (31,0 g) en acetato de etilo (30 mL) se añadió solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua (dos veces) y solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 19,3 g, 58%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,12-7,42 (4H, m), 8,53 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 75

2,4-dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

25 Usando 2-acetil-3-metil-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (20,3 g) y acetato de amonio (6,61 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 17,1 g, 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,38 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 8,13 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 76

2-metil-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Usando 2-acetil-3-metil-4-oxo-4-(3-tienil)butanoato de etilo (1,86 g) y acetato de amonio (626 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 1,57 g, 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,69-6,70 (1H, m), 7,17-7,18 (1H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 8,38 (1H, brs).

35 Ejemplo de referencia 77

5-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 4'-Fluoroacetofenona (13,8 g) se disolvió en cloroformo (60 mL) y éter dietílico (60 mL) y una solución de bromo (16,0 g) en cloroformo (10 mL) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar bromo-1-(4-fluorofenil)etanona cruda (23,2 g) en forma de cristales. Una solución (20 mL) de 3-oxobutanoato de etilo (11,7 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a una suspensión (50 mL) de hidruro de sodio (60% en aceite, 4,00 g) en N,N-dimetilformamida con agitación bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, una solución (10 mL) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona cruda (23,2 g) obtenida con anterioridad en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-acetil-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo crudo como un aceite (rendimiento 23,20 g). Sin ulterior purificación, el producto se agitó con acetato de amonio (11,56 g, 0,15 mol) y ácido acético (100 mL) con calentamiento a 80 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en

acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:2). El residuo se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 13,6 g, a partir de 3-oxobutanoato de etilo, 61%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,76 (1H, s), 7,06 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 8,9, 5,1 Hz), 8,39 (1H, s).

Ejemplo de referencia 78

Clorhidrato de 2-cloro-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 10 Bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona (20 g) y carbonato de potasio (14,8 g) se suspendieron en acetona (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. Cianoacetato de etilo (60,4 g) se disolvió en acetona (100 mL), carbonato de potasio (29,6 g) se añadió y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hr. La suspensión obtenida con anterioridad se añadió gota a gota en pequeñas porciones a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 hr y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (250 mL) se añadió al aceite obtenido y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 hr y se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (20 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida y se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 3,08 g, 15%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,48-7,54 (2H, m), 8,13-8,19 (2H, m), 8,61-8,63 (1H, m), 13,47 (1H, br).

- 25 Ejemplo de referencia 79

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

- 30 A una solución (80 mL) de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8,6 g) en etanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 0,86 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 36 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (70 mL), paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 0,90 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 1,37 g, 18%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,67 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,03-7,05 (1H, m), 7,08-7,25 (3H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,58-7,66 (1H, m), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 80

5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

- 40 A una solución de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (10,2 g) en metanol (200 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 1,28 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 6,70 g, 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,40 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,12-7,33 (3H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 8,67 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 81

5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 50 El clorhidrato 2-cloro-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,73 g) se disolvió en etanol (200 mL) y paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 2,73 g) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno. Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 1,73 g, 84%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,43-7,44 (1H, m), 7,75-7,83 (2H, m), 8,51-8,54 (1H, m), 12,11 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 82

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

10 2'-Metilacetofenona (16,0 g) se disolvió en cloroformo (50 mL) y éter dietílico (50 mL) y una solución de bromo (16,0 g) en cloroformo (15 mL) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-bromo-l(2-metilfenil)etanona cruda (21,4 g) en forma de un aceite. A una solución (700 mL) de cianoacetato de metilo (10,9 g) y diisopropiletilamina (31,0 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución (100 mL) de 2-bromo-1-(2-metilfenil)etanona cruda (21,4 g) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr, luego a 70 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar 2-ciano-4-(2-metilfenil)-4-oxobutanoato de metilo en forma de un aceite (rendimiento 16,0 g). Esto se disolvió en acetato de etilo (16 mL), solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (80 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución al 6% acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar 2-cloro-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite (rendimiento 2,7 g). Esto se disolvió en metanol (15 mL), paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 1,0 g) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,66 g, 3%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,44 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,72-6,73 (1H, m), 7,22-7,34 (4H, m), 7,42-7,50 (1H, m), 8,50 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 83

4-cloro-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 A una solución (20 mL) de 2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió N-clorosuccinimida (874 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr, solución acuosa al 6% de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 509 mg, 44%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,22 (1H, br).

Ejemplo de referencia 84

2-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 A una solución (70 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano se añadió difluoruro de xenona (944 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 350 mg, 32%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,66-6,68 (1H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,35-7,45 (4H, m), 8,51 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 85

2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (100 mL) de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,0 g) en tetrahidrofurano se añadió difluoruro de xenona (1,85 g) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 350 mg, 15%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37-1,42 (3H, m), 4,33-4,41 (2H, m), 7,28-7,62 (5H, m).

Ejemplo de referencia 86

4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (30 mL) de 2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (300 mg) en etanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 0,3 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 100 mg, 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,22-7,34 (6H, m), 8,42 (1H, br).

Ejemplo de referencia 87

(2E)-hex-2-enoato de metilo

A una solución (100 mL) de ácido (2E)-hex-2-enoico (5,0 g) en tetrahidrofurano se añadieron gota a gota bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (3,76 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, metanol (10 mL) se añadió gradualmente a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con solución acuosa al 6% de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida (50 Torr, baño de agua 10 °C) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 5,67 g, aproximadamente 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43-1,53 (2H, m), 2,14-2,21 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,82 (1H, dt, J = 1,8, 15,6 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 6,9, 15,6 Hz).

Ejemplo de referencia 88

4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (94,6 g), crotonato de metilo (48,5 g) y terc-butóxido de potasio (76,7 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 16,8 g, 25%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,53-6,54 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 8,25 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 89

4-etil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (10,1 g), 2-pentenoato de metilo (6,01 g) y terc-butóxido de potasio (7,01 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 5,05 g, 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,73-2,81 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,55-6,56 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 8,36 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 90

4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (8,6 g), (2E)-hex-2-enoato de metilo (5,67 g) y terc-butóxido de potasio (5,9 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 2,8 g, 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,57-1,66 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,79 (3H, m), 6,53-6,55 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 8,40 (1H, br).

Ejemplo de referencia 91

4-isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (7,6 g), (2E)-4-metilpent-2-enoato de metilo (5,0 g) y terc-butóxido de potasio (5,25 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 3,5 g, 54%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,55-6,57 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 8,30 (1H, br).

Ejemplo de referencia 92

4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

10 Usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (10,1 g), cinamato de metilo (8,33 g) y terc-butóxido de potasio (6,97 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 39 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 5,40 g, 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,74 (3H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 7,25-7,38 (3H, m), 7,47-7,51 (3H, m), 8,54 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 93

1-[(1-Isocianopentil)sulfonil]-4-metilbenceno

15 Una mezcla de isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (9,75 g), yoduro de tetrabutilamonio (3,69 g), yoduro de 1-butilo (11,3 mL), diclorometano (100 mL) y solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. El producto de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo de tipo goma obtenido se extrajo 3 veces con éter dietílico (100 mL). El extracto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 10,8 g, 86%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92-0,97 (3H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,49 (3H, s), 4,41-4,48 (1H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 7,85-7,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 94

5-butil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

25 Una solución (120 mL) de 1-[(1-isocianopentil)sulfonil]-4-metilbenceno (10,8 g) y acrilato de etilo (4,78 mL) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución (80 mL) de terc-butóxido de potasio (5,79 g) en tetrahidrofurano mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min y el producto de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 8:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 6,56 g, 78%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,89-0,95 (3H, m), 1,24-1,45 (5H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 2,55-2,60 (2H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,30 (1H, s), 8,11 (1H, br).

Ejemplo de referencia 95

5-ciclohexil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,09 g) y cloruro de aluminio (III) (4,0 g) en disulfuro de carbono (30 mL) se añadió bromociclohexano (1,84 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 hr. El producto de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 8:2) y se recristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 530 mg, 16%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,99 (13H, m), 2,52 (1H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,30 (1H, s), 8,15 (1H, br).

Ejemplo de referencia 96

45 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

50 Acetato de vinilo (13,4 g) se añadió gota a gota durante 2 hr (25 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción luego se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. 3-oxobutanoato de etilo (18,5 g) se añadió y solución acuosa al 25% de amoníaco (44 mL) se añadió gota a gota durante 1 hr. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 3:1) y se recristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 7,56 g, 35%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32-1,37 (3H, m), 2,53 (3H, s), 4,24-4,31 (2H, m), 6,55-6,58 (2H, m), 8,13 (1H, br).

Ejemplo de referencia 97

5 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 40 y usando 4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g) y N-bromosuccinimida (1,28 g), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 489 mg, 31%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,37 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,40 (1H, brs).

10 Ejemplo de referencia 98

5-bromo-4-etil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 4-etil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,32 g) y N-bromosuccinimida (2,74 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 40 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 2,96 g, 84%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,70 (2H, q, $J = 4,5$ Hz), 3,81 (3H, s), 7,37 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,30 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 99

5-bromo-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

20 Usando 4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,8 g), N-bromosuccinimida (3,0 g) y piridina (0,5 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 40 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 2,96 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,80 (3H, s), 7,38 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,41 (1H, br).

Ejemplo de referencia 100

25 5-bromo-4-isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 4-isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,5 g), N-bromosuccinimida (3,74 g) y piridina (0,5 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 40 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 3,29 g, 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,79 (3H, s), 7,36 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 8,27 (1H, br).

30 Ejemplo de referencia 101

5-bromo-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,01 g) y N-bromosuccinimida (1,85 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 40 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 1,97 g, 70%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,69 (3H, s), 7,30-7,43 (5H, m), 7,48 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,54 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 102

5-bromo-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 A una solución de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,53 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió N-bromosuccinimida (1,78 g) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida a no más de 5 °C. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 2,26 g, 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,35 (3H, m), 2,51 (3H, s), 4,22-4,29 (2H, m), 6,50 (1H, s), 8,01 (1H, br).

Ejemplo de referencia 103

5-bromo-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 5-bromo-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,96 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 634 mg) y cloruro de bencensulfonilo (2,33 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 3,96 g, 85%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43-1,60 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 3,83 (3H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 104

5-bromo-4-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

- 10 Usando hidruro de sodio (60% en aceite, 281 mg), 5-bromo-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,70 g) y cloruro de bencensulfonilo (0,9 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 2,51 g, 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,71 (3H, s), 7,2 3-7,26 (3H, m), 7, 31-7. 40 (3H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 8,01-8,05 (2H, m), 8,24 (1H, s).

Ejemplo de referencia 105

- 15 5-fenil-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,96 g), ácido fenilborónico (2,5 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,79 g) y carbonato de sodio (3,28 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 2,0 g, 80%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 2,76-2,81 (2H, m), 3,82 (3H, s), 7,31-7,46 (6H, m), 8,37 (1H, br).

Ejemplo de referencia 106

4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

- 25 Usando 5-bromo-4-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,01 g), ácido fenilborónico (439 mg), carbonato de sodio (771 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (420 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 506 mg, 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,69 (3H, s), 7,12-7,32 (10H, m), 7,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,54 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 107

- 30 [5-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]metanol

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 64 y usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,63 g) y una solución de 1,5 mol/l (15 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos (rendimiento 1,18 g, 82%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (1H, t, J = 4,8 Hz), 2,25 (3H, s), 4,61 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,10-7,28 (3H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 8,40 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 108

[5-(Piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]metanol

- 40 Una solución (30 mL) de 5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,62 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -50 °C y una solución de 1,5 mol/l (15 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a 0 °C durante 1 hr, se añadió agua (3 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Celite y sulfato de magnesio anhidro se añadieron y la mezcla luego se agitó durante 15 min y se filtró. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1 → 1:3) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 1,15 g, 88%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,61 (2H, s), 6,73-6,74 (1H, m), 6,88-6,89 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 8,43-8,45 (1H, m), 9,71 (1H, br).

Ejemplo de referencia 109

5-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]metanol (1,17 g), perrutenato de tetra-n-propilamonio (101 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (1,01 g) y tamices moleculares 4A en polvo (572 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 65 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rosa pálido (rendimiento 0,67 g, 58%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 7,14-7,36 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 8,82 (1H, brs), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 110

5-(Piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (50 mL) de [5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]metanol (0,96 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (194 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (2,98 g) y tamices moleculares 4A en polvo (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 270 mg, 29%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,14-7,18 (2H, m), 7,52 (1H, br), 7,61-7,64 (1H, m), 7,69-7,74 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m), 9,85 (1H, s), 10,28 (1H, br).

Ejemplo de referencia 111

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

Una solución (220 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (11,6 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,5 mol/l (100 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hr y el agua (10 mL) se añadió gota a gota durante 2 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadieron celite y sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido (rendimiento 8,30 g). A una solución (220 mL) del aceite amarillo pálido obtenido (8,30 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (1,75 g), N-óxido de N-metilmorfolina (13,5 g) y tamices moleculares 4A en polvo (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento 5,6 g, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,07-7,28 (4H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 9,49 (1H, brs), 9,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 112

5-[2-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una solución (28 mL) de 5-[2(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,38 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,5 mol/l (13 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla luego se agitó a -78 °C durante 1 hr y el agua (3 mL) se añadió gota a gota durante 2 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron celite y sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido (rendimiento 1,14 g). El aceite obtenido (1,14 g) se disolvió en acetonitrilo (50 mL) y perrutenato de tetra-n-propilamonio (0,26 g), N-óxido de N-metilmorfolina (1,32 g) y tamices moleculares 4A en polvo (5 g) se añadieron a esta solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,71 g, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,79-6,81 (1H, m), 7,46-7,78 (5H, m), 9,13 (1H, br), 9,82 (1H, s).

Ejemplo de referencia 113

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

Usando 5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (659 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 111 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento 309 mg, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,44 (3H, s), 6,75-6,76 (1H, m), 7,24-7,35 (4H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 8,80 (H, brs), 9,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 114

4-Amino-2-fluorobenzonitrilo

5 A una solución de 2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (2,51 g) en metanol (125 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 237 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 1,43 g, 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,31 (2H, brs), 6,37-6,45 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, m).

Ejemplo de referencia 115

10 Cloruro de (4-ciano-3-fluorobencen)sulfonilo

15 A una mezcla de 4-amino-2-fluorobenzonitrilo (433 mg) y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) se añadió lentamente una solución acuosa (2 mL) de nitrito de sodio (658 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Ácido clorhídrico concentrado (2 mL) y sulfato de cobre (II) (53,1 mg) se añadieron a la mezcla de reacción, luego se añadió una solución de bisulfito de sodio (3,58 g) en agua (6 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. El agua (50 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 713 mg, aproximadamente 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,91-8,00 (3H, m).

20 Ejemplo de referencia 116

Cloruro de (3-cloro-4-cianobencen)sulfonilo

Usando 4-amino-2-fluorobenzonitrilo (461 mg), nitrito de sodio (626 mg), sulfato de cobre (II) (54,6 mg) y bisulfito de sodio (3,41 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 115 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 679 mg, 95%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,1 2,1 Hz), 8,19 (1H, t, J = 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 117

1,1-dióxido de 1-benzotiofeno

30 A una solución (120 mL) de 1-benzotiofeno (11,2 g) en tetrahidrofurano se añadió ácido m-cloroperbenzoico (al 70%, 43,1 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 10,3 g, 74%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,72 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,20-7,24 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m).

Ejemplo de referencia 118

1,1-dióxido de 6-nitro-1-benzotiofeno

40 Ácido nítrico (10 mL) se añadió lentamente a ácido sulfúrico (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A esta solución se añadió lentamente 1,1-dióxido de 1-benzotiofeno (3,99 g) a 0 °C y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 4,26 g, 84%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,00 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 1,2, 6,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,55-8,57 (1H, m).

Ejemplo de referencia 119

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-amina

- 5 A una suspensión de 1,1-dióxido de 6-nitro-1-benzotiofeno (2,02 g) en etanol (200 mL) y metanol (60 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 265 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1,31 g, 75%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,25 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,44-3,49 (2H, m), 3,93 (2H, brs), 6,84-6,87 (1H, m), 6,94-6,95 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz).
- Ejemplo de referencia 120
- 1,1-dióxido de cloruro de 6-(2,3-dihidro-1-benzotiofen)sulfonilo
- 10 Usando 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-amina (1,06 g), nitrito de sodio (1,21 g), sulfato de cobre (II) (96,9 mg) y bisulfato de sodio (6,48 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 115 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 0,92 g, 600%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,51-3,56 (2H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 7,66 15 7,69 (1H, m), 8,22-8,26 (1H, m), 8,41-8,42 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 121
- 15 Cloruro de 1,3-benzotiazol-6-ilsulfonilo
- Usando 6-aminobenzotiazol (1,55 g), nitrito de sodio (2,19 g), sulfato de cobre (II) (173 mg) y bisulfito de sodio (10,2 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 115 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 0,30 g, 12%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,17-8,21 (1H, m), 8,35-8,38 (1H, m), 8,73 8,74 (1H, m), 9,33 (1H, s).
- 20 Ejemplo de referencia 122
- 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo
- Una solución (20 mL) de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo (2,4 g) en diclorometano se enfrió hasta 0 °C y se añadieron piridina (791 mg) y metanol (320 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se filtró, se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y éter isopropílico y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2,17 g, 92%).
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,74 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,21-8,24 (1H, m), 8,39-8,43 (1H, m), 8,69-8,70 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 123
- 30 3-(Etiltio)anilina
- Hidruro de sodio (60% en aceite, 2,3 g) se suspendió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (35 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL) y 3-aminobencentiol (5,0 g) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min, yodoetano (6,86 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 5,0 g, 820%).
- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,69 (2H, br), 6,47-6,51 (1H, m), 6,65-6,66 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 7,04-7,09 (1H, m).
- 40 Ejemplo de referencia 124
- 3-(Etilsulfonil)anilina
- A una solución (75 mL) de 3-(etiltio)anilina (5,0 g) en metanol se añadió gota a gota una solución acuosa (150 mL) de OXONE® (30 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 4,6 g, 77%).
- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,10 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,95 (2H, br), 6,88-6,92 (1H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,22-7,35 (2H, m).

Ejemplo de referencia 125

Cloruro de 3-(etilsulfonil)bencensulfonilo

Usando 3-(etilsulfonil)anilina (1,0 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 115 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 594 mg, 41%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,21 (2H, q, J = 7,5 Hz), 7,87-7,92 (1H, m), 8,27-8,35 (2H, m), 8,57-8,58 (1H, m).

Ejemplo de referencia 126

Cloruro de 4-[(trifluorometil)sulfonil]bencensulfonilo

- 10 Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (2,7 mL) gota a gota a agua (16 mL) durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió (4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amina (2,0 g) a ácido clorhídrico concentrado (9 mL) y la mezcla se agitó. Una solución acuosa (3 mL) de nitrito de sodio (0,67 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5 °C y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla se añadió gradualmente a 5 °C a una mezcla de la solución con dióxido de azufre antes mencionada añadida con cloruro cuproso (10 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla luego se agitó durante 30 min. Después de agitar, el producto precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en presencia de pentóxido de fósforo a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (rendimiento 2,3 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,35 (4H, s).

Ejemplo de referencia 127

- 20 Cloruro de 3-[(Trifluorometil)sulfonil]bencensulfonilo

- Bajo enfriamiento con hielo, el cloruro de tionilo (4 mL) se añadió gota a gota a agua (24 mL) durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Bajo enfriamiento con hielo, la {3[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amina (1,0 g) se añadió a ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y la mezcla se agitó. Una solución acuosa (2 mL) de nitrito de sodio (0,34 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5 °C y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla se añadió gradualmente a 5 °C a una mezcla de la solución con dióxido de azufre antes mencionada añadida con cloruro cuproso (10 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla luego se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 1,08 g, 79%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,02 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,69 (1H, s).

Ejemplo de referencia 128

Ácido 2-hidroxi-5-pirimidinsulfónico

- 35 El ácido sulfúrico fumante (con 25% de dióxido de azufre, 100 mL) se enfrió hasta 0 °C y 2-aminopirimidina (25 g) se añadió gradualmente durante 1 hr. La mezcla se calentó hasta 180 °C y se agitó durante 40 hr. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en ice (1 kg). El precipitado se recolectó por filtración y se recristalizó en agua para dar el compuesto del título (rendimiento 25,6 g, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 6,20-7,20 (2H, m), 8,71 (2H, s).

Ejemplo de referencia 129

- 40 Cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo

- Una mezcla de ácido 2-hidroxi-5-pirimidinsulfónico (12,8 g) y pentacloruro de fósforo (37,8 g) se agitó a reflujo a 180 °C durante 4 hr. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el tolueno (200 mL) se añadió y el material insoluble se filtró. El filtrado se lavó con agua helada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dejó reposar en un refrigerador durante un día para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 14,8 g, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,19 (2H, s).

Ejemplo de referencia 130

6-Cloropiridazin-3-tiol

5 A una suspensión (88 mL) de hidrógeno-sulfuro de sodio (3,78 g) en etanol se añadió 3,6-dicloropiridazina (5,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida y agua (12,5 mL) se añadió. La mezcla se ajustó a aproximadamente pH 9 con 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio y el precipitado se filtró. El filtrado se ajustó a aproximadamente pH 2 con 6 mol/L de ácido clorhídrico y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 4,74 g, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,99 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,6 Hz).

Ejemplo de referencia 131

Fluoruro de 6-cloropiridazin-3-sulfonilo

10 A una mezcla enfriada hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$ de metanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadieron hidrógeno-fluoruro de potasio (16 g) y 6-cloropiridazin-3-tiol (2,37 g). Tras agitar a la misma temperatura durante 20 min, se sopló cloro durante 30 min. Agua helada (20 mL) se añadió y el precipitado se recolectó por filtración. Se añadió agua al precipitado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para permitir la cristalización y los cristales se lavaron con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (rendimiento 1,68 g, 53%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,86-7,89 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 132

Clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo

20 Una mezcla de ácido 3-piridinsulfónico (50,0 g), pentacloruro de fósforo (80,0 g) y oxiclورو de fósforo (100 mL) se agitó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 hr. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el cloroformo (deshidratado, 330 mL) se añadió. Cloruro de hidrógeno se sopló y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con cloroformo (deshidratado) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 54,7 g, 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,03-8,07 (1H, m), 8,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 133

25 Cloruro de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonilo

30 5-Amino-2-metoxipiridina (1,24 g) se disolvió en ácido acético (8,3 mL) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Ácido clorhídrico concentrado (8,3 mL) se añadió y una solución acuosa (5 mL) de nitrito de sodio (689 mg) se añadió gota a gota durante 15 min mientras se mantenía la temperatura interna a no más de $10\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y gradualmente se añadió a $5\text{ }^\circ\text{C}$ a una mezcla de cloruro cuproso (280 mg) y ácido acético (17 mL) saturado con anterioridad con gas dióxido de azufre. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente hasta que se detuvo la generación de gas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 5 mL a presión reducida y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (rendimiento 1,0 g, 51%) en forma de cristales crudos. Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

35 Ejemplo de referencia 134

Cloruro de 6-cloropiridin-3-ilsulfonilo

40 Bajo enfriamiento con hielo, el cloruro de tionilo (12 mL) se añadió gota a gota durante 1 hr a agua (70 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Bajo enfriamiento con hielo, la 5-amino-2-cloropiridina (5,0 g) se añadió a ácido clorhídrico concentrado (40 mL) y la mezcla se agitó. Una solución acuosa (12,5 mL) de nitrito de sodio (2,88 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de $5\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a $5\text{ }^\circ\text{C}$ a la solución con dióxido de azufre antes mencionada añadida con cloruro cuproso (70 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla luego se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 4,79 g, 58%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60-7,63 (1H, m), 8,24-8,27 (1H, m), 9,03-9,04 (1H, m).

Ejemplo de referencia 135

Cloruro de 2-cloro-3-piridinsulfonilo

50 Bajo enfriamiento con hielo, cloruro de tionilo (24 mL) se añadió gota a gota durante 1 hr a agua (140 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Bajo enfriamiento con hielo, 5-amino-2-cloropiridina (10 g) se añadió a ácido clorhídrico concentrado (80 mL) y la mezcla

se agitó. Una solución acuosa (25 mL) de nitrito de sodio (5,75 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5 °C y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5 °C a la solución con dióxido de azufre antes mencionada añadida con cloruro cuproso (140 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla luego se agitó durante 30 min y el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 6,99 g, 42%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,54-7,56 (1H, m), 8,46-8,48 (1H, m), 8,71-8,73 (1H, m).

Ejemplo de referencia 136

6-Cloro-5-metilpiridin-3-amina

Hierro reducido (793 mg) se añadió a una solución acuosa (25 mL) de cloruro de amonio (1,27 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Una solución (10 mL) de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (816 mg) en metanol se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 min y a 50 °C durante 1,5 hr y luego se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con metanol. Metanol se eliminó mayormente concentrado a presión reducida y se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 280 mg, 42%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,29 (3H, s), 3,62 (2H, br), 6,88-6,89 (1H, m), 7,70-7,71 (1H, m).

Ejemplo de referencia 137

Cloruro de 6-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, cloruro de tionilo (0,6 mL) se añadió gota a gota durante 30 min a agua (3,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Bajo enfriamiento con hielo, la 6-cloro-5-metilpiridin-3-amina (278 mg) se añadió a ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y la mezcla se agitó. Una solución acuosa (2 mL) de nitrito de sodio (148 mg) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5 °C y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5 °C a la solución con dióxido de azufre antes mencionada con cloruro cuproso (5 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla luego se agitó durante 30 min y el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 271 mg, 62%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 8,15 (1H, s), 8,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 138

Cloruro de 2-piridinsulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, la 2-mercaptopiridina (2,0 g) se añadió a ácido sulfúrico (50 mL). A la mezcla se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio (contenido de cloro 5%, 126 mL) durante 1,5 hr y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2,45 g, 77%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,69-7,71 (1H, m), 8,06-8,14 (2H, m), 8,83-8,85 (1H, m).

Ejemplo de referencia 139

2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 41 y usando 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8,81 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 2,58 g) y cloruro de bencensulfonilo (7,8 mL), el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos (rendimiento 14,3 g, 85%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,62 (3H, s), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,81-7,84 (2H, m).

Ejemplo de referencia 140

5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Hidruro de sodio (60% en aceite, 202 mg) se lavó con hexano y se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 mL). Una solución (10 mL) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a -78 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota a una solución helada (10 mL) de cloruro de bencensulfonilo (0,71 mL) en N,N-dimetilformamida. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 1,13 g, 69%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,45-7,70 (3H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 141

5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

10 Hidruro de sodio (60% en aceite, 202 mg) se lavó con hexano, se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (10 mL) y una solución (10 mL) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a -78°C . Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota a una solución helada (10 mL) de cloruro de 3-clorobencensulfonilo (0,78 mL) en N,N-dimetilformamida. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 1,00 g, 56%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,17 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,50 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,60-7,70 (1H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,08 (1H, s).

Ejemplo de referencia 142

5-bromo-4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 Bajo una atmósfera de argón, el hidruro de sodio (60% en aceite, 452 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y una solución (10 mL) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,20 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a -78°C durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota a una solución helada (10 mL) de cloruro de (3-metilbencen)sulfonilo (1,64 mL) en N,N-dimetilformamida durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 1:1) y se recrystalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 3,02 g, 83%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,29 (2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 14,4 Hz), 7,43-7,37 (2H, m), 7,57-7,78 (2H, m), 8,10 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 143

5-bromo-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

35 Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 405 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió gota a gota una solución (10 mL) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,84 g) en N,N-dimetilformamida a -78°C durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota a una solución helada (10 mL) de cloruro de (4-fluorobencen)sulfonilo (1,97 g) en N,N-dimetilformamida durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 3:2) y el sólido obtenido se lavó con hexano-éter dietílico (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 2,21 g, 70%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,16 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,20-7,26 (2H, m), 7,97-8,02 (2H, m), 8,08 (1H, s).

Ejemplo de referencia 144

5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

45 Usando hidruro de sodio (60% en aceite, 393 mg), 5-bromo-4-etil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,00 g) y cloruro de bencensulfonilo (1,25 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 2,93 g, 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,62 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,83 (3H, s), 7,54-7,59 (2H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,95-7,98 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 145

50 5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 5-bromo-4-isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,29 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 708 mg) y cloruro de bencensulfonilo (2,60 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 4,8 g, 93%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 7,2 Hz), 3,26-3,36 (1H, m), 3,82 (3H, s), 7,54-7,60 (2H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 7,94-7,98 (2H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo de referencia 146

5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

10 Hidruro de sodio (60% en aceite, 1,60 g) se lavó dos veces con hexano y se suspendió en tetrahidrofurano (20 mL). Bajo enfriamiento con hielo, una solución (10 mL) de 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,67 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. 15-corona-5 (8,83 g) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (4,21 g) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 4,21 g, 93%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,56 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,22-8,26 (1H, m), 8,90-8,92 (1H, m), 9,20-9,21 (1H, m).

Ejemplo de referencia 147

20 5-bromo-1-([3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,89 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 850 mg), 15-corona-5 (4,69 g) y cloruro de 3-metilsulfonilbencensulfonilo (4,38 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 146 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 5,50 g, 92%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,11 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,22-8,28 (2H, m), 8,59 (1H, t, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 148

5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 5-bromo-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,26 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL), el hidruro de sodio (60% en aceite, 1,16 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 15-corona-5 (5,90 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min y clorhidrato de cloruro de 3-piridinsulfonilo (3,13 g) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 2,31 g, 64%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24-1,34 (3H, m), 2,94 (3H, s), 4,23-4,30 (2H, m), 6,69 (1H, s), 7,51-7,55 (1H, m), 8,17-8,21 (1H, m), 8,88-8,91 (1H, m), 9,14 (1H, m).

Ejemplo de referencia 149

1-([3-clorofenil]sulfonil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

40 Usando 2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,53 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 303 mg) y cloruro de 3-clorobencensulfonilo (848 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 41 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 800 mg, 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,50 (1H, s), 7,13-7,56 (9H, m).

Ejemplo de referencia 150

45 2-metil-1-([3-metilfenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

50 A una solución (10 mL) de 2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (630 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 73 mg) tras lavar con hexano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Cloruro de 3-metilbencensulfonilo (0,479 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 254 mg, 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,40 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,89 (3H, s), 4,20-4,40 (2H, m), 6,47 (1H, s), 7,10-7,50 (9H, m).

Ejemplo de referencia 151

5 5-fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Hidruro de sodio (60% en aceite, 0,20 g) se añadió a una solución (20 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (0,71 g) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, se añadió cloruro de [4-(trifluorometoxi)bencen]sulfonilo (1,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 1,36 g, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,56 (1H, s), 7,13 (4H, dd, J = 13,0 Hz), 7,28-7,42 (5H, m), 8,08 (1H, d, J = 1,9 Hz).

15 Ejemplo de referencia 152

5-fenil-1-(2-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (20 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (440 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 123 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (675 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de 2-tiofensulfonilo (485 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) y se cristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 710 mg, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 3,9, 4,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 1,3, 3,9 Hz), 7,24-7,43 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 1,3, 4,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 153

1-[(2-cloro-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,60 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), hidruro de sodio (60% en aceite, 446 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 15-corona-5 (2,24 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo (2,06 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 2,03 g, 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35-1,39 (3H, m), 4,30-4,37 (2H, m), 6,64 (1H, s), 7,22-7,26 (2H, m), 7,37-7,51 (3H, m), 8,04 (1H, s), 8,37 (2H, s).

Ejemplo de referencia 154

40 1-[(2-metil-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) y 2 mol/L de solución de trimetilaluminio-hexano (1,5 mL) se añadieron a una solución de 1-[(2-cloro-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (588 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y 2 mol/L de solución de trimetilaluminio-hexano (1 mL) se añadió. Tras agitar a la misma temperatura durante 20 min, agua helada (100 mL) y cloruro de amonio (2,0 g) se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 350 mg, 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34-1,39 (3H, m), 2,77 (3H, s), 4,29-4,36 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 8,06 (1H, s), 8,41 (2H, s).

Ejemplo de referencia 155

1-[(2-amino-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

7 mol/L de una solución de amoníaco-metanol (1,0 mL) se añadió a una solución de 1-[(2-cloro-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (392 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 373 mg, aproximadamente 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34-1,39 (3H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 5,60 (2H, br), 6,59 (1H, s), 7,26-7,46 (5H, m), 8,02-8,03 (3H, m).

Ejemplo de referencia 156

1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-[(2-amino-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (373 mg), 2-bromo-1,1-dietoxietano (394 mg) y ácido acético (20 mL) se agitó en un aparato de reacción con microondas a 130 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 157 mg, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35-1,40 (3H, m), 4,30-4,37 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,17-7,49 (2H, m), 7,26-7,49 (4H, m), 7,94 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,38 (1H, s).

Ejemplo de referencia 157

1-(piridazin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,06 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), hidruro de sodio (60% en aceite, 300 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 15-corona-5 (1,52 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. El fluoruro de 6-cloropiridazin-3-sulfonilo (1,28 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Hidrazina (1,60 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), dióxido de manganeso (75% de producto tratado químicamente, 5,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título (rendimiento 613 mg, 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34-1,39 (3H, m), 4,29-4,36 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,11-7,22 (2H, m), 7,24-7,51 (5H, M), 8,20 (1H, s), 9,28-9,30 (1H, s).

Ejemplo de referencia 158

2,4-dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Usando 2,4-dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (3,0 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 596 mg) y cloruro de bencensulfonilo (1,92 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 506 mg, 37%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1,89 (3H, s), 2,85 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,07-7,46 (9H, m), 7,51-7,58 (1H, m).

Ejemplo de referencia 159

2-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Usando 2-metil-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,25 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 255 mg) y cloruro de bencensulfonilo (1,22 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título 151 en forma de cristales blancos (rendimiento 0,80 g, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,29-1,57 (3H, m), 2,87-2,90 (3H, m), 4,22-4,37 (2H, m), 6,50-6,95 (1H, m), 7,06-7,19 (1H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,36-7,46 (4H, m), 7,52-7,58 (1H, m).

Ejemplo de referencia 160

5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (4,95 g) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (50 mL) e hidruro de sodio (60% en aceite, 1,20 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y cloruro de bencensulfonilo (5,30 g) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 2,75 g, 35%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,88 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,46 (1H, s), 6,96-7,27 (3H, m), 7,33-7,47 (5H, m), 7,51-7,66 (1H, m).

Ejemplo de referencia 161

5-fenil-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

15 Usando 5-fenil-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,0 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 434 mg) y cloruro de bencensulfonilo (1,60 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 2,73 g, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,72 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32-1,41 (2H, m), 2,31-2,36 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,94-6,97 (2H, m), 7,24-7,40 (7H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 8,09 (1H, s).

Ejemplo de referencia 162

20 4,5-difenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Usando 4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (428 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 74 mg) y cloruro de bencensulfonilo (0,24 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 506 mg, 79%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,74 (3H, s), 6,87-6,92 (2H, m), 7,00-7,15 (7H, m), 7,20-7,36 (5H, m), 7,49-7,58 (1H, m), 8,21 (1H, s).

Ejemplo de referencia 163

4-cloro-2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 Usando 4-cloro-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (509 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 139 mg) y cloruro de bencensulfonilo (511 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 610 mg, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,85 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,15-7,19 (2H, m), 7,32-7,45 (7H, m), 7,56-7,61 (1H, m).

Ejemplo de referencia 164

2-cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 A una solución (40 mL) de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 488 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (2,65 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (1,84 g) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 24 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 85:15), y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 1,27 g, 81%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,55 (1H, s), 7,38-7,50 (7H, m), 7,60-7,71 (3H, m).

45 Ejemplo de referencia 165

2-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (20 mL) de 2-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (300 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 155 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5

(850 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (591 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 24 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 85:15) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 390 mg, 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,31 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,30-7,51 (7H, m), 7,61-7,67 (3H, m).

Ejemplo de referencia 166

10 2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (60 mL) de 2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (330 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 296 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (1,63 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (1,13 g) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 120 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→8:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 260 mg, 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,38 (3H, m), 4,27-4,38 (2H, m), 7,31-7,54 (7H, m), 7,63-7,73 (3H, m).

20 Ejemplo de referencia 167

4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución (10 mL) de 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (100 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 52 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (284 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (151 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 60 mg, 38%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,44 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,28-7,59 (8H, m), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz).

30 Ejemplo de referencia 168

5-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Bajo una atmósfera de argón, el 5-butil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (976 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 240 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (0,77 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→8:2) y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 780 mg, 47%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,84-0,89 (3H, m), 1,26-1,37 (5H, m), 1,47-1,55 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 4,25-4,32 (2H, m), 6,37 (1H, m), 7,52-7,66 (3H, m), 7,79-7,82 (2H, m), 7,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 169

5-ciclohexil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 Usando 5-ciclohexil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (530 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 168 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 651 mg, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15-1,76 (13H, m), 2,83 (1H, m), 4,25-4,32 (2H, m), 6,40 (1H, s), 7,52-7,56 (2H, m), 7,60-7,66 (1H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,88 (1H, s).

Ejemplo de referencia 170

50 4-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,1 g), ácido fenilborónico (487 mg), carbonato de sodio (488 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (355 mg) se suspendieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua destilada (10 mL) y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, 140 °C, 4 min). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 947 mg, 87%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,98 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,98 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,60 (8H, m), 8,08 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 171

1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

5-bromo-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g), ácido fenilborónico (403 mg), carbonato de sodio (405 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (295 mg) se suspendieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua destilada (10 mL) y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry, 140 °C, 4 min). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (rendimiento 724 mg, 73%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,99 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,60 (7H, m), 8,05 (1H, s).

Ejemplo de referencia 172

4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de 5-bromo-4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,80 g), ácido fenilborónico (1,84 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,84 g), carbonato de sodio (2,31 g) en 1,2-dimetoxietano (12 mL)-agua (12 mL) se agitó a 70 °C durante 12 hr. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2,67 g, 96%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,31 (2H, dd, J = 7,0, 14,0 Hz), 6,99-7,39 (9H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo de referencia 173

1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de 5-bromo-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,10 g), ácido fenilborónico (1,42 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,65 g), carbonato de sodio (1,77 g) en 1,2-dimetoxietano (11 mL)-agua (11 mL) se agitó a 70 °C durante 12 hr. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 1,75 g, 84%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,99 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,95-7,42 (9H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 174

2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una suspensión de 5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,26 g), ácido fenilborónico (1,54 g), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (211 mg) y carbonato de sodio (1,91 g) en 1,2-dimetoxietano (20 mL)-agua (10 mL) se agitó a 80 °C durante 40 min. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→6:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2,39 g, aproximadamente 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30-1,34 (3H, m), 2,92 (3H, s), 4,23-4,30 (2H, m), 6,59 (1H, s), 7,23-7,39 (4H, m), 7,50-7,68 (2H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,61-8,62 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m).

Ejemplo de referencia 175

5-ciclopropil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

5 Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,11 g), ácido ciclopropilborónico (683 mg), acetato de paladio (II) (69 mg), triciclohexilfosfina (174 mg) y fosfato tripotásico (4,55 g) en tolueno (27 mL)-agua (1,3 mL) se agitó a 100 °C durante 4 hr. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→8:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 406 mg, 22%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,30-0,36 (2H, m), 0,71-0,77 (2H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,19 (1H, s), 7,51-7,56 (2H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,85-7,88 (2H, m), 7,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 176

[2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

15 Usando 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8,05 g) y una solución de 1,5 mol/l (55 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 6,61 g, 96%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (1H, brs), 2,29 (3H, s), 4,42 (2H, brs), 6,29 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 7,78-7,81 (2H, m).

Ejemplo de referencia 177

20 (5-Bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metanol

Usando 5-bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5,41 g) y una solución de 1,5 mol/l (26 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 4,83 g, 96%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,66 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,11 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,33-7,45 (1H, m), 7,79 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,20-8,24 (2H, m), 8,53 (1H, t, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 178

[5-Bromo-4-etil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

30 Usando 5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,35 g) y una solución de 1,5 mol/l (7,5 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 1,10 g, 88%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,39 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,53 (2H, s), 7,47-7,64 (4H, m), 7,90-7,95 (2H, m), 1H no detectado.

Ejemplo de referencia 179

(1-[[3-(Clorofenil)sulfonyl]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanol

35 Usando 1-[[3-(clorofenil)sulfonyl]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (0,80 g) y una solución de 1,5 mol/l (4,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 345 mg, 48%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (1H, t, J = 5,4 Hz), 2,53 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,20 (1H, s), 7,26-7,38 (8H, m), 7,47-7,51 (1H, m).

40 Ejemplo de referencia 180

(5-Fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metanol

45 Una solución (30 mL) de 5-fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,33 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, una solución de 1,5 mol/l (8,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 3 hr. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Insoluble material se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento

0,71 g, 59%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (1H, s), 4,58 (2H, s), 6,22 (1H, s), 7,11 (2H, dd, $J = 0,85, 8,95$ Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 7,42-7,43 (1H, m).

Ejemplo de referencia 181

5 [5-Fenil-1-(2-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Una solución (20 mL) de 5-fenil-1-(2-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (650 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70 °C y una solución de 1,5 mol/l (5 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a -70 °C durante 1 hr, 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo pálido (rendimiento 480 mg, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,57 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,23 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 3,9, 4,9$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 1,4, 3,9$ Hz), 7,28-7,41 (6H, m), 7,53 (1H, dd, $J = 1,4, 4,9$ Hz).

15 Ejemplo de referencia 182

[2-Metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Usando 2-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,75 g) y una solución de 1,5 mol/l (4,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 0,42 g, 63%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,53 (3H, s), 4,48 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 6,19 (1H, s), 7,06-7,10 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,35-7,44 (4H, m), 7,49-7,54 (1H, m).

Ejemplo de referencia 183

[5-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

25 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,70 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. 1,5 mol/L de solución toluénica (13,1 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadieron gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 2 hr. 1 mol/L de ácido clorhídrico (15 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 1,09 g, 45%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,51 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,00 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,14-7,27 (2H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,48-7,61 (1H, m).

Ejemplo de referencia 184

35 [2,4-Dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Usando 2,4-dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,01 g) y una solución de 1,5 mol/l (6,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 0,84 g, 94%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J = 4,8$ Hz), 1,83 (3H, s), 2,56 (3H, s), 4,49 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,11-7,43 (9H, m), 7,49-7,55 (1H, m).

Ejemplo de referencia 185

[5-Fenil-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-il]metanol

45 Usando 5-fenil-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,0 g) y una solución de 1,5 mol/l (16,1 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo pálido (rendimiento 2,73 g, 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,71 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,26-1,50 (3H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 4,59 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,24-7,36 (7H, m), 7,43 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m).

Ejemplo de referencia 186

[4,5-Difenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

Usando 4,5-difenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (439 mg) y una solución de 1,5 mol/l (3,2 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 361 mg, 88%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,11-7,18 (5H, m), 7,23-7,37 (5H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,60 (1H, s).

Ejemplo de referencia 187

[2-Cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

- 10 Una solución (30 mL) de 2-cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,27 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C , una solución de 1,5 mol/l (7,6 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a -70°C durante 1 hr, 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3-,1:1) para dar el compuesto del
- 15 título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 882 mg, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,47 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,39-7,47 (7H, m), 7,57-7,65 (3H, m).

Ejemplo de referencia 188

[2-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

- 20 Una solución (20 mL) de 2-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (390 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C y una solución de 1,5 mol/l (3,5 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a -70°C durante 1 hr, 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del
- 25 título en forma de un aceite rojo pálido (rendimiento 330 mg, 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,43 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,31-7,62 (10H, m).

Ejemplo de referencia 189

[2-Cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

- 30 Una solución (20 mL) de 2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (250 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C y una solución de 1,5 mol/l (6 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a -70°C durante 1 hr, 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1) para dar el
- 35 compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 210 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,49 (2H, s), 7,31-7,51 (7H, m), 7,60-7,68 (3H, m).

Ejemplo de referencia 190

[4-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol

- 40 Una solución (10 mL) de 4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (60 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C y una solución de 1,5 mol/l (0,5 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla luego se agitó a -70°C durante 1 hr, 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del
- 45 título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 40 mg, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,60 (2H, br), 7,20-7,23 (2H, m), 7,31-7,56 (9H, m).

Ejemplo de referencia 191

2-Metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una mezcla de [2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (6,35 g), dimetilsulfóxido (50 mL) y trietilamina (25 mL)

- se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (4,57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar un compuesto del título blanco (rendimiento 5,27 g, 84%).
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,62 (3H, s), 6,65 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,85-7,88 (2H, m), 9,89 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 192
- 10 5-Bromo-4-etil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído
- Usando [5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (1,05 g), perrutenato de tetra-n-propilamonio (54,3 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (543 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (522 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0,51 g, 49%).
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,8 Hz), 7,55-7,63 (2H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 7,96-8,00 (2H, m), 8,09 (1H, s), 9,81 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 193
- 5-Bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído
- 20 Usando {5-bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metanol (4,88 g) y complejo de trióxido de azufre-piridina (2,19 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 191 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 2,80 g, 58%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,12 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,26-8,30 (2H, m), 8,61-8,62 (1H, m), 9,79 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 194
- 25 2-Cloro-5-fenil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído
- 5-Fenil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído (300 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 mL), se añadió N-clorosuccinimida (116 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución al 3% de hidrógeno-sulfato de potasio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 200 mg, 61%).
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,55 (1H, s), 7,31-7,35 (2H, m), 7,38-7,50 (3H, m), 7,74-7,80 (4H, m), 9,94 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 195
- 1-[[3-(3-Clorofenil)sulfonyl]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído
- 35 Usando {1-[[3-(3-clorofenil)sulfonyl]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanol (340 mg), perrutenato de tetra-n-propilamonio (17,7 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (179 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (189 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 237 mg, 70%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,90 (3H, s), 6,50 (1H, s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,28-7,43 (6H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 10,03 (1H, s).
- 40 Ejemplo de referencia 196
- 5-Fenil-1-[[4-(trifluorometoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído
- 45 A una solución (15 mL) de (5-fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metanol (0,70 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (55 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (0,69 g) y tamices moleculares 4A en polvo (0,45 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 0,42 g, 60%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,59 (1H, s), 7,09-7,17 (4H, m), 7,27-7,44 (5H, m), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 197

5-Fenil-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

5 A una solución (20 mL) de [5-fenil-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (480 mg) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (80 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (407 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→3:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 272 mg, 57%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 3,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 1,4 Hz), 7,24-7,45 (5H, m), 7,62 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 1,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,88 (1H, s).

Ejemplo de referencia 198

2-Metil-1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

15 Usando [2-metil-1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanol (307 mg), perrutenato de tetra-n-propilamonio (26,4 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (216 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (215 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 309 g, 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,90 (3H, s), 6,50 (1H, s), 7,02-7,06 (2H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 7,37-7,43 (4H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 199

20 5-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

25 [5-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (1,08 g) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), perrutenato de tetra-n-propilamonio (100 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (0,52 g) y tamices moleculares 4A en polvo (1,00 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,71 g, 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,89 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,99 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,11-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (4H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 200

30 2,4-Dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando [2,4-dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (0,84 g), perrutenato de tetra-n-propilamonio (57,3 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (437 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (422 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 0,59 g, 71%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (3H, s), 2,88 (3H, s), 7,03-7,06 (2H, m), 7,26-7,42 (7H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 10,13 (1H, s).

Ejemplo de referencia 201

5-Fenil-1-(fenilsulfonyl)-4-propil-1H-pirrol-3-carbaldehído

40 Usando [5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-4-propil-1H-pirrol-3-il]metanol (2,73 g), perrutenato de tetra-n-propilamonio (142 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (1,04 g) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo pálido (rendimiento 1,33 g, 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,72 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 6,94-6,97 (2H, m), 7,24-7,40 (7H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 8,08 (1H, s), 9,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 202

45 4,5-Difenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando [4,5-difenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanol (352 mg), perrutenato de tetra-n-propilamonio (13,8 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (159 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (177 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 250

mg, 72%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,137,18 (5H, m), 7,26-7,35 (5H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 8,25 (1H, s), 9,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 203

5 2-Cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (50 mL) de [2-cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (830 mg) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (84 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (484 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 440 mg, 53%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,52 (1H, s), 7,32-7,52 (7H, m), 7,62-7,69 (3H, m), 9,93 (1H, s).

Ejemplo de referencia 204

15 2-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (20 mL) de [2-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (330 mg) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (53 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (270 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 110 mg, 34%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,32 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,35-7,52 (5H, m), 7,62-7,69 (3H, m), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 205

25 2-Cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (15 mL) de [2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (210 mg) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (31 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (156 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 90:10→85:15) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 140 mg, 67%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,28-7,36 (2H, m), 7,42-7,55 (5H, m), 7,66-7,71 (3H, m), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 206

35 4-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (10 mL) de [4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (40 mg) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (21 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (82 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 10 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,14-7,17 (2H, m), 7,33-7,61 (8H, m), 7,95 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,91 (1H, s).

40 Ejemplo de referencia 207

5-Bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 49 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,78 g, rendimiento 54%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,14 (3H, s), 7,50-7,62 (3H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,04 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Ejemplo de referencia 208

4-Metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una suspensión de 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,78 g), ácido fenilborónico (1,37 g), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (0,19 g) y carbonato de sodio (1,72 g) en 1,2-dimetoxietano (30 mL)-agua (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 hr. 8 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 hr. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 815 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 7,34-7,48 (6H, m), 8,58 (1H, br), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 209

10 5-Bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución 5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4,16 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió una solución de 1,5 mol/l (26 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a -78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Agua (100 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a 0 °C durante 1 hr y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo, dimetilsulfóxido (25 mL) y trietilamina (13 mL) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (2,20 g) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Agua (100 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1,24 g, 59%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,65-6,67 (1H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 8,80 (1H, brs), 9,71 (1H, s).

Ejemplo de referencia 210

2-Metil-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una solución (10 mL) de 2-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (588 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, 1,5 mol/L de solución toluénica (3,00 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. 1 mol/l de ácido clorhídrico (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución (10 mL) del residuo en acetonitrilo se enfrió hasta 0 °C, perrutenato de tetra-n-propilamonio (53 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (358 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,0 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 250 mg, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,30 (3H, s), 2,89 (3H, s), 6,47 (1H, s), 7,10-7,40 (9H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 211

1-[(2-Metil-5-pirimidin)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1-[(2-metil-5-pirimidin)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (280 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió hasta -78 °C, una solución de 1,5 mol/l (3,0 mL) de diisobutilaluminio en tolueno se añadió mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se dejó calentar hasta -40 °C durante 30 min. Agua (50 mL) se añadió y tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una mezcla tipo gel se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), dióxido de manganeso (75% de producto tratado químicamente, 3,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (30 mL) y tras agitar se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 150 mg, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,78 (3H, s), 6,64 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 7,36-7,51 (3H, m), 8,10 (1H, s), 8,40 (2H, s), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 212

4-Metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución (60 mL) de 4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,48 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,5 mol/l (13 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 15 min y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 30 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (60 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetonitrilo (100 mL), perrutenato de tetra-n-propilamonio (0,21 g), N-óxido de N-metilmorfolina hidrato (1,31 g) y tamices moleculares 4A en polvo (6,0 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetato de etilo (300 mL) se añadió al residuo, la suspensión se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 1,76 g, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 2,25 (3H, s), 6,99-7,43 (9H, m), 8,05 (1H, s), 9,96 (1H, s).

15 Ejemplo de referencia 213

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución (40 mL) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,48 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,5 mol/l (7,9 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 15 min y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 30 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (40 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetonitrilo (60 mL), se añadió perrutenato de tetra-n-propilamonio (0,14 g), N-óxido de N-metilmorfolina hidrato (0,80 g) y tamices moleculares 4A en polvo (4,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetato de etilo (200 mL) se añadió al residuo, la suspensión se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 721 mg, 53%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,03 (3H, s), 6,96-7,04 (4H, m), 7,26-7,42 (5H, m), 8,04 (1H, s), 9,96 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 214

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

Una solución (15 mL) de 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (980 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, una solución de 1,5 mol/l (5,3 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla se calentó hasta 0 °C durante 2 hr. Agua (100 mL) y acetato de etilo (20 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetonitrilo (25 mL), perrutenato de tetra-n-propilamonio (93 mg), N-óxido de N-metilmorfolina hidrato (466 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo (30 mL) se añadió al residuo. La mezcla se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, 10 y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 235 mg, 27%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,93 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,18-7,42 (6H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,77-8,79 (1H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo de referencia 215

4-Cloro-2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 4-cloro-2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (610 mg), una solución de 1,5 mol/l (6,0 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, perrutenato de tetra-n-propilamonio (53 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (195 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (300 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 49 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 301 mg, 55%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,94 (3H, s), 7,13-7,16 (2H, m), 7,33-7,46 (7H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 10,1 (1H, s).

Ejemplo de referencia 216

5-Butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (780 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 553 mg, 82%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,84-0,89 (3H, m), 1,26-1,50 (2H, m), 1,48-1,57 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 6,43 (1H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,82-7,84 (2H, m), 7,95 (1H, s), 9,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 217

5-Ciclohexil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 10 Usando 5-ciclohexil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (640 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 212 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 424 mg, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,14-1,28 (6H, m), 1,60-1,72 (4H, m), 2,82 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,54-7,59 (2H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,80-7,83 (2H, m), 7,91 (1H, s), 9,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 218

5-Ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 15 Usando 5-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (406 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 212 para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 247 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,32-0,38 (2H, m), 0,73-0,79 (2H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 6,24 (1H, s), 7,54-7,59 (2H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,88-7,90 (2H, m), 7,96 (1H, s), 9,79 (1H, s).

- 20 Ejemplo de referencia 219

1-([3-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 25 A una solución (10 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 47 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (257 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de [3-(metilsulfonil)bencen]sulfonilo (223 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 15 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 160 mg, 70%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,98 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 7,92-7,94 (1H, m), 8,10-8,13 (2H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 220

1-([3-(Etilsulfonil)fenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 35 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 58 mg), 15-corona-5 (264 mg) y cloruro de [3-(etilsulfonil)bencen]sulfonilo (322 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 348 mg, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,41-7,44 (1H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,91-7,92 (1H, m), 8,05-8,09 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,91 (1H, s).

- 40 Ejemplo de referencia 221

1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 72 mg), 15-corona-5 (330 mg) y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonilo (352 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 258 mg, 70%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,22-4,30 (4H, M), 6,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,71-6,85 (3H, m), 7,18-7,22 (2H, M), 7,30-7,44 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 222

2-[(4-Formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo

Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 72 mg), 15-corona-5 (330 mg) y cloruro de (2-cianobencen)sulfonilo (302 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 253 mg, 75%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,60-7,68 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,93 (1H, s).

Ejemplo de referencia 223

4-[(4-Formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo

- 10 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 72 mg), 15-corona-5 (330 mg) y cloruro de (4-cianobencen)sulfonilo (302 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 303 mg, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,60 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,30-7,46 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 224

- 15 2-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo

Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (513 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 216 mg), 15-corona-5 (990 mg) y 2-(clorosulfonil)benzoato de metilo (1,06 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 664 mg, 60%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,88 (3H, s), 6,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,14-7,26 (5H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 225

3-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo

- 25 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,32 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 444 mg), 15-corona-5 (2,04 g) y 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (2,17 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 1,96 g, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,13-8,14 (1H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 226

2-Fluoro-4-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo

- 30 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (172 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 61,4 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de (4-ciano-3-fluorobencen)sulfonilo (433 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 283 mg, 79%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,35 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,16-7,25 (3H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,91 (1H, s).

- 35 Ejemplo de referencia 227

2-Cloro-4-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo

Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (175 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 63,6 mg), 15-corona-5 (0,31 mL) y cloruro de (3-cloro-4-cianobencen)sulfonilo (675 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 310 mg, 82%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 228

1-[(1,1-Dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 45 Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (172 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 61,6 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de 1,1-dióxido de 6-(2,3-dihidro-1-benzotiofen)sulfonilo (394 mg), se llevó a cabo un procedimiento como

en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 116 mg, 29%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,39-3,44 (2H, m), 3,50-3,55 (2H, m), 6,60 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,45-7,54 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,89 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 229

1-(1,3-Benzotiazol-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (135 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 38,3 mg), 15-corona-5 (0,18 mL) y cloruro de 6-benzotiazolsulfonilo (206 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de cristal blanco (rendimiento 248 mg, 85%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,49-7,52 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,23 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 230

1-(1-Benzotien-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

15 A una solución (10 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 47 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (257 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de 2-benzotiofensulfonilo (204 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→3:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 180 mg, 84%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,59 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,18-7,32 (5H, m), 7,40-7,54 (3H, m), 7,67-7,80 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 231

25 1-[[4-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (14 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (140 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 66 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (361 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de [4-(metilsulfonil)bencen]sulfonilo (313 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1), se cristalizó disolvente mixto de acetato de etilo-éter diisopropílico (1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento 67 mg, 21%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,05 (3H, s), 6,61 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,41-7,52 (3H, m), 7,87-7,91 (2H, m), 8,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 232

1-[(3-Acetilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

40 A una solución (20 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (200 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 94 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (514 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de (3-acetilbencen)sulfonilo (384 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 2 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 200 mg, 48%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 6,58 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,38-7,56 (3H, m), 7,78-7,78 (1H, m), 8,11-8,14 (2H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 233

1-[(3-Nitrofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

50 A una solución (40 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (520 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 364 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (2,0 g) se añadió

gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de (3-nitrobenzen)sulfonilo (1,35 g) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:3), se cristalizó éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 810 mg, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 8,06-8,07 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,37-8,41 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 234

10 5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (342 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (20 mL) e hidruro de sodio (60% en aceite, 240 mg) se añadió mientras se agitaba a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, 15-corona-5 (1,21 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (642 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 470 mg, 75%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15-7,19 (2H, m), 7,25-7,37 (3H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,49-8,50 (1H, m), 8,74-8,76 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 235

1-[(6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (20 mL) e hidruro de sodio (60% en aceite, 200 mg) se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, 15-corona-5 (1,01 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Cloruro de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonilo (623 mg) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 59 mg, 17%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 6,59-6,62 (2H, m), 7,19-7,44 (6H, m), 8,08-8,10 (2H, m), 9,88 (1H, s).

Ejemplo de referencia 236

35 1-(6-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (514 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (15 mL) e hidruro de sodio (60% en aceite, 180 mg) se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, 15-corona-5 (0,90 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Cloruro de 6-cloropiridin-3-ilsulfonilo (827 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 762 mg, 73%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,62 (1H, s), 7,19-7,49 (7H, m), 8,09 (1H, s), 8,24-8,26 (1H, m), 8,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 237

1-(2-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 234 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (514 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 180 mg), 15-corona-5 (0,90 mL) y cloruro de 2-cloro-3-piridinsulfonilo (716 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de una forma amorfa (rendimiento 716 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,64 (1H, s), 6,70-6,90 (1H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,55-

7,59 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,44-8,46 (1H, m), 9,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 238

1-(2-Cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 5 Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 234 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (342 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 120 mg), 15-corona-5 (0,60 mL) y cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo (554 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (rendimiento 390 mg, 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,68 (1H, s), 7,22-7,26 (2H, m), 7,39-7,52 (3H, m), 8,09 (1H, s), 8,35 (2H, s), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 239

- 10 1-[(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 234 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de 6-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (270 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (rendimiento 244 mg, 68%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,27 (3H, s), 6,62 (1H, s), 7,20-7,26 (3H, m), 7,35-7,49 (3H, m), 8,09 (1H, s), 8,13 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 240

5-(2-Fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 20 A una solución (48 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (475 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 302 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (1,66 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de [3-(metilsulfonil)benzen]sulfonilo (1,28 g) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 15 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→2:3) y se cristalizó en disolvente mixto de éter diisopropílico-acetato de etilo (4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 576 mg, 56%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,03 (3H, s), 6,69 (1H, d, J = 1,8Hz), 6,97-7,02 (1H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,63-7,75 (2H, m), 7,99-8,00 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,16-8,19 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 241

1-[[3-(Etilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

- 30 Usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (147 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 45 mg), 15-corona-5 (205 mg) y cloruro de [3-(etilsulfonil)benzen]sulfonilo (250 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 181 mg, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,08 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95-7,02 (1H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,62-7,72 (2H, m), 7,16-7,97 (1H, m), 8,12-8,15 (2H, m), 9,91 (1H, s).

- 35 Ejemplo de referencia 242

2-[[2-(2-Fluorofenil)-4-formil-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo

- 40 A una solución (28 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (284 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 181 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (992 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de (2-cianobencen)sulfonilo (606 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:12:3) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 410 mg, 77%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,70 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,83-6,89 (1H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,32-7,52 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 243

4-[[2-(2-Fluorofenil)-4-formil-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo

A una solución (28 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (284 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 181 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (992 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de (4-cianobencen)sulfonilo (606 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:3) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 420 mg, 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 244

5-(2-Fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (25 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (250 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 106 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (583 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de (2-fluorobencen)sulfonilo (386 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1_3:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 360 mg, 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,67 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,86-6,92 (1H, m), 7,03-7,23 (5H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 7,59-7,66 (1H, m), 8,21-8,22 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 245

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

A una solución (96 mL) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (475 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 503 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (2,77 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (1,35 g) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 3 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→2:3) y se cristalizó en éter diisopropílicoacetato de etilo (4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 680 mg, 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58-8,59 (1H, m), 8,81-8,83 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 246

1-[[3-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (24 mL) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (240 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 121 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (663 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de [3-(metilsulfonil)bencen]sulfonilo (512 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 2 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 340 mg, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, s), 6,68-6,68 (1H, m), 7,46-7,48 (1H, m), 7,59-7,70 (5H, m), 7,94-7,94 (1H, m), 8,14-8,18 (2H, m), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 247

1-(Piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución (36 mL) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (240 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 201 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (1,11 g) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (537 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 3 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:3) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 380 mg, aproximadamente 100%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34-7,38 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,61-7,69 (4H, m), 8,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,81 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 248

5-(2-Metilfenil)-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído

10 A una solución (30 mL) de 5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (150 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 98 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (540 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de [3-(metilsulfonyl)benzen]sulfonylo (413 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. 1 mol/L de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter diisopropílico =1:4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 309 mg, 95%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,85 (3H, s), 3,03 (3H, s), 6,56 (1H, d, J = 1,8Hz), 6,85-6,88 (1H, m), 7,09-7,18 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 7,98-7,99 (1H, m), 8,14-8,18 (2H, m), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 249

1-(Fenilsulfonyl)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

20 A una solución (16 mL) de 5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (80 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 56 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (307 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonylo (165 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 85 mg, 59%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,86 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,70-7,76 (1H, m), 7,83-7,87 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,43-8,46 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 250

30 1-[(3,4-Difluorofenil)sulfonyl]-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

35 A una solución (16 mL) de 5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (80 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 56 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (307 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min, cloruro de 3,4-difluorobencensulfonylo (198 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 114 mg, 70%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,88 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,29-7,38 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 7,85-7,92 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,46-8,49 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 251

1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonyl)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

45 Usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 116 mg), 15-corona-5 (881 mg) y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-sulfonylo (516 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un amorfo amarillo pálido (rendimiento 295 mg, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 4,22-4,31 (4H, m), 6,75-6,82 (3H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,30-7,46 (3H, m), 8,00 (1H, s), 9,93 (1H, s).

Ejemplo de referencia 252

50 1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonyl]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 72 mg), 15-corona-5 (330 mg) y cloruro de 2,5-dimetoxibencensulfonilo (355 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento 330 mg, 86%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,83-6,89 (3H, m), 7,02-7,06 (1H, m), 7,17-7,32 (3H, m), 8,11 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 253

1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

10 Usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 72 mg), 15-corona-5 (330 mg) y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonilo (352 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 391 mg, aproximadamente 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 4,22-4,31 (4H, s), 6,72-6,82 (3H, m), 7,04-7,07 (2H, s), 7,30-7,43 (3H, s), 8,00 (1H, s), 9,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 254

15 4-Metil-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de [3-(metilsulfonil)bencen]sulfonilo (331 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 191 mg, 47%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 3,01 (3H, s), 7,01-7,04 (2H, m), 7,31-7,60 (5H, m), 7,92 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,12-8,14 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 255

4-Metil-5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

25 Usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de (3-tienil)sulfonilo (237 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 219 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 290 mg, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,04 (3H, s), 6,91-6,93 (1H, s), 7,06-7,09 (2H, m), 7,26-7,41 (5H, m), 8,03 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 256

4-Metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

30 4-Metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 15-corona-5 (0,30 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Clorhidrato de cloruro de 3-piridinsulfonilo (231 mg) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 172 mg, 53%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 7,01-7,04 (2H, m), 7,26-7,55 (5H, m), 8,07 (1H, s), 8,47 (1H, m), 8,75-8,78 (1H, m), 9,97 (1H, s).

Ejemplo de referencia 257

40 4-Metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 256 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de 2-piridinsulfonilo (231 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de una forma amorfa (rendimiento 262 mg, 80%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 6,92-6,95 (2H, m), 7,21-7,49 (5H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,64-8,65 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 258

1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

5 Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 256 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de (1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonilo (253 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (rendimiento 294 mg, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,48 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,26-7,41 (3H, m), 8,08 (1H, s), 9,93 (1H, s).

Ejemplo de referencia 259

1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

10 Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 256 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de (5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonilo (298 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 379 mg, aproximadamente 100%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,74 (3H, s), 2,04 (3H, s), 3,69 (3H, s), 7,04-7,07 (2H, m), 7,28-7,38 (3H, m), 8,09 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 260

1-[(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

20 Por medio de una reacción en condiciones similares a las del Ejemplo de referencia 256 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,30 mL) y cloruro de (2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonilo (275 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 27,8 mg, 8%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,59 (3H, s), 7,07-7,10 (2H, m), 7,31-7,40 (3H, m), 8,02 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 261

5-(2-Fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

25 Por medio de un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 256 y usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (301 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 179 mg), 15-corona-5 (0,88 mL) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (476 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos (rendimiento 440 mg, 87%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,02 (3H, s), 6,98-7,04 (1H, m), 7,13-7,24 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,54-8,55 (1H, m), 8,80-8,82 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 262

2-[(2-Bromo-4-formil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzocitrilo

35 Usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (801 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 282 mg), 15-corona-5 (1,57 g) y cloruro de (2-cianobencen)sulfonilo (1,43 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 146 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1,09 g, 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,85-7,96 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,44-8,49 (1H, m), 9,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 263

2-Metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

40 A una solución de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (4,59 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (5 mL) se añadieron 8 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (2,5 mL) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1,06 g, 54%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, s), 6,58-6,59 (1H, m), 6,65-6,67 (1H, m), 8,52 (1H, brs), 9,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 264

2-Metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

5 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 146 y usando 2-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,10 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 1,20 g), 15-corona-5 (6,0 mL) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (3,22 g), el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos (rendimiento 1,10 g, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,66 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,51-7,55 (1H, m), 8,09-8,13 (1H, m), 8,89-8,91 (1H, m), 9,10-9,11 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 265

5-Bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

10 A una solución de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N-bromosuccinimida (1,56 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 2,28 g, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,86 (3H, s), 6,68 (1H, s), 7,57-7,62 (2H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 7,94-7,97 (2H, m), 9,90 (1H, s)

Ejemplo de referencia 266

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

20 A una solución de 2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (974 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N-bromosuccinimida (1,17 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 675 mg, 53%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,89 (3H, s), 6,18 (1H, s), 7,53-7,57 (1H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,91-8,93 (1H, m), 9,17-9,18 (1H, m), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 267

30 2-Metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-piridil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de 5-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (497 mg), ácido 3-piridinborónico (376 mg), carbonato de sodio (481 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (89,2 mg) en 1,2-dimetoxietano (12 mL) y agua (6 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 353 mg, 72%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,89 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,24-7,33 (1H, m), 7,39-7,48 (4H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo de referencia 268

2-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

45 Usando 5-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (497 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoboran-2-il)-1H-pirazol (630 mg), carbonato de sodio (480 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (88,3 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 267 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 466 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,45 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,39-7,46 (4H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 269

4-Metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (656 mg), ácido 3-tiofenborónico (511 mg), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (70 mg) y carbonato de sodio (636 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 mL)-agua (3 mL) se agitó a 100 °C durante 2 hr. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 549 mg, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,06 (3H, s), 6,85 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 8,06 (1H, s), 9,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 270

1-[5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución (60 mL) de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (3,5 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (7,5 g) y cianoborhidruro de sodio (2,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 4,4 g, aproximadamente 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,98 (1H, brs), 3,66 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,57 (3H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,93-7,97 (2H, m).

Ejemplo de referencia 271

1-[5-Bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4,8 g) y una solución de 1,5 mol/l (50 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, perrutenato de tetra-n-propilamonio (218 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (1,6 g) y tamices moleculares 4A en polvo (2,5 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6 para dar 5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído crudo (3,83 g) en forma de un aceite. Por otro lado, usando solución metanólica al 40% de metilamina (877 mg), borhidruro de sodio (474 mg) y 5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído crudo (3,83 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 66 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 502 mg, 11%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,18 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,50 (1H, br), 2,48 (3H, s), 2,87-2,96 (1H, m), 3,62 (2H, s), 7,43 (1H, s), 7,49-7,54 (2H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,88-7,92 (2H, m).

Ejemplo de referencia 272

[[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 1-[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (4,4 g) en acetato de etilo (60 mL) se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (2,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 3,4 g, 73%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,79 (3H, brs), 4,17 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,35 (1H, brs), 7,51-7,57 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

Ejemplo de referencia 273

[[5-bromo-1-(2-cianofenil)sulfonil-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-[(2-bromo-4-formil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzocitrilo (1,18 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se añadió solución metanólica al 40% de metilamina (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Borhidruro de sodio (152 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Agua (50 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión

- reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (0,8 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Agua (100 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 296 mg, 38%).
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,21 (2H, brs), 6,32 (1H, brs), 7,62 (1H, s), 7,76-7,89 (3H, m), 8,3-8,39 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 274
- 10 [(5-bromo-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo
- Usando 5-bromo-1-{3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}-1H-pirrol-3-carbaldehído (4,88 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 273 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 0,96 g, 27%).
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,80 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,18 (2H, brs), 6,28 (1H, brs), 7,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,18-8,24 (2H, m), 8,51-8,52 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 275
- [[5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo
- Usando 5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,91 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 273 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 1,13 g, 44%).
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, brt, J = 7,5 Hz), 1,49 (9H, s), 2,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,74 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 7,35 (1H, s), 7,50-7,55 (2H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,88-7,91 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 276
- [[5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo
- 25 Usando 1-[5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (502 mg) y bicarbonato de di-terc-butilo (442 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 596 mg, 94%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,47 (9H, brs), 2,80 (3H, brs), 2,88-2,95 (1H, m), 4,30 (2H, brs), 7,30 (1H, s), 7,49-7,56 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,87-7,90 (2H, m).
- 30 Ejemplo de referencia 277
- {{4-etil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo
- Usando {[5-bromo-4-etil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (1,13 g), ácido fenilborónico (462 mg), carbonato de sodio (789 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (431 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 602 mg, 54%).
- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,84 (3H, brt, J = 7,5 Hz), 1,49 (9H, s), 2,15 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,82 (3H, s), 4,32 (2H, brs), 7,01-7,04 (2H, m), 7,26-7,36 (8H, m), 7,48-7,52 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 278
- [[4-isopropil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo
- 40 Usando {[5-bromo-4-isopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (596 mg), ácido fenilborónico (307 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (218 mg) y carbonato de sodio (401 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56 para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo pálido (rendimiento 218 mg, 37%).
- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,50 (9H, brs), 2,55-2,65 (1H, m), 2,89 (3H, s), 4,39 (2H, br), 6,90-7,00 (2H, m), 7,19-7,36 (8H, m), 7,49-7,53 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 279
- 2-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzoato de metilo

Usando 2-([4-((metilamino)metil)-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo (367 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (250 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 524 mg, aproximadamente 100%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,27 (2H, br), 6,15 (1H, brs), 6,98-7,01 (1H, s), 7,17-7,32 (7H, m), 7,50-7,52 (2H, m).

Ejemplo de referencia 280

3-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo

10 Usando 3-([4-((metilamino)metil)-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo (577 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (393 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 710 mg, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,80 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (2H, brs), 6,10 (1H, brs), 7,19-7,23 (2H, m), 7,27-7,50 (6H, m), 7,97-7,98 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m).

Ejemplo de referencia 281

Ácido 2-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico

15 2-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo (524 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (3 mL) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr y a temperatura ambiente durante 16 hr, se volvió a enfriar hasta 0 °C, se acidificó con 1 mol/L de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→0:1) para dar el compuesto del título en forma de un amorfa incolora (rendimiento 256 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, brs), 3,08 (3H, brs), 4,27 (2H, brs), 6,06 (1H, br), 7,00-7,52 (10H, m), 1H no detectado.

Ejemplo de referencia 282

Ácido 3-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico

25 3-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo (710 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (3 mL) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr y a temperatura ambiente durante 2 hr, se volvió a enfriar hasta 0 °C, se acidificó con 1 mol/L de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales residuales se lavaron con un disolvente mixto de éter isopropílico y hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 577 mg, 83%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, br), 6,11 (1H, br), 7,16-7,52 (8H, m), 8,03 (1H, br), 8,19-8,22 (1H, m), 1H no detectado.

Ejemplo de referencia 283

35 [(1-([3-(aminocarbonil)fenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo

A una solución (5 mL) de ácido 3-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico (205 mg) en N,N-dimetilformamida se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (125 mg) y sal de amonio de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1→1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 193 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,85 (3H, brs), 4,23 (2H, brs), 5,61 (1H, br), 6,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,21-7,51 (9H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 1H no detectado.

45 Ejemplo de referencia 284

{[1-([3-((ciclopropilamino)carbonil)fenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

A una solución (5 mL) de ácido 3-([4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico (150 mg) en N,N-dimetilformamida se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (92 mg), 1-hidroxi-1H-benzotriazol (73 mg) y ciclopropilamina (27 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua

y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un amorfa incolora (rendimiento 162 mg, cuantitativo).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,64 (2H, m), 0,86-0,95 (2H, m), 1,46 (9H, s), 2,81 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 4,22 (2H, m), 5,90 (1H, br), 6,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,21-7,52 (9H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 285

metil-[[1-({3-[(metilamino)carbonil]fenil)sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

10 Usando ácido 3-[[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico (150 mg) y 2 mol/L de solución de metilamina-tetrahidrofurano (5 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 284 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 99 mg, 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, brs), 2,84 (3H, brs), 2,97 (3H, d, J = 4,5 Hz), 4,22 (2H, brs), 6,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,21-7,44 (10H, m), 8,03 (1H, br).

Ejemplo de referencia 286

{[1-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil)sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de de terc-butilo

15 A una suspensión (3 mL) de hidruro de sodio (60% en aceite, 36 mg) en tetrahidrofurano se añadió una solución (2 mL) de metil-[[1-({3-[(metilamino)carbonil]fenil)sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (240 mg) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, yodometano (106 mg) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4: 1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 168 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,81 (6H, brs), 3,08 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,11 (1H, br), 7,22-7,39 (9H, m), 7,58-7,61 (1H, m).

25 Ejemplo de referencia 287

metil-[[1-({3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

Usando ácido 3-[[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoico (150 mg) y morfolina (42 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 284 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 164 mg, 95%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 3,21 (2H, br), 3,57 (2H, br), 3,73 (4H, br), 4,22 (2H, br), 6,12 (1H, br), 7,23-7,43 (9H, m), 7,58-7,61 (1H, m).

Ejemplo de referencia 288

[[1-({3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

35 A una solución de 3-[[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo (513 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió una solución de aproximadamente 1 mol/L (4,5 mL) de metil-litio en éter dietílico a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. Agua (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 337 mg, 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,58 (6H, s), 1,89 (1H, brs), 2,80 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,22-7,38 (8H, m), 7,42-7,43 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m).

Ejemplo de referencia 289

({1-[(4-ciano-3-fluorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

45 Usando 2-fluoro-4-[[4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzonitrilo (223 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 273 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 57,3 mg, 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,17 (1H, s), 7,08-7,11 (1H, m), 7,19-7,23 (3H, m), 7,26-7,27 (1H, m), 7,32-7,42 (3H, m), 7,57-7,61 (1H, m).

Ejemplo de referencia 290

{1-[(3-cianofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una solución (16 mL) de 3-((metilamino)metil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl}benzotrilo (0,23 g) en acetato de etilo se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (0,19 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 0,30 g, aproximadamente 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,4-7 (9H, s), 2,83 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,14 (1H, s), 7,16-7,22 (2H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,40-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, ddd, J = 1,41, 1,55, 8,15 Hz), 7,77 (1H, dt, J = 1,37, 7,63 Hz).

Ejemplo de referencia 291

metil-[(5-fenil-1-[(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metil}metil}carbamato de terc-butilo

Una mezcla de {1-[(3-cianofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (0,29 g), azida sódica (70 mg), clorhidrato de trietilamina (0,19 g) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 7 días. Tras enfriar la mezcla de reacción, acetato de etilo se añadió a la mezcla y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 0,052 g, 16%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,55 (9H, s), 3,04 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,04 (1H, s), 7,14 (2H, s), 7,23-7,35 (6H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,85 (1H, s), 8,39 (1H, s).

Ejemplo de referencia 292

[(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil}metil}carbamato de terc-butilo

[[5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metil}metil}carbamato de terc-butilo (1,0 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (5 mL) y 8 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió gota a gota a no más de 10 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 4 hr, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 410 mg, 61%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,09 (1H, brs), 6,64 (1H, brs), 8,07 (1H, br).

Ejemplo de referencia 293

[[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metil}metil}carbamato de terc-butilo

Una solución (3 mL) de [[5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil}metil}carbamato de terc-butilo (410 mg) en N,N-dimetilformamida se añadió a una suspensión (10 mL) de hidruro de sodio (60% en aceite, 204 mg) en tetrahidrofurano a 0 °C, 15-corona-5 (938 mg) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonyl (456 mg) se añadieron a la misma temperatura. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hr, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento 522 mg, 85%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,80 (3H, brs), 4,18 (2H, brs), 6,28 (1H, brs), 7,35 (1H, brs), 7,48-7,52 (1H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 8,85-8,88 (1H, m), 9,12-9,13 (1H, m).

Ejemplo de referencia 294

[[[(2-cianofenil)sulfonyl]-5-(3-piridil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil}carbamato de terc-butilo

Usando [[5-bromo-1-(2-cianofenil)sulfonyl-1H-pirrol-3-il]metil}metil}carbamato de terc-butilo (296 mg), ácido 3-piridinborónico (162 mg), carbonato de sodio (208 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (38,2 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 267 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 187 mg, 63%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,86 (3H, s), 4,28 (2H, brs), 6,25 (1H, brs), 7,24-7,31 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m),

7,62-7,79 (4H, m), 8,15 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,57-8,59 (1H, m).

Ejemplo de referencia 295

metil-[(1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-5(3-tienil)-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo

5 Usando [(5-bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (437 mg), ácido 3-tiofenborónico (223 mg), carbonato de sodio (275 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (50,8 mg), se llevó a cabo como en el Ejemplo de referencia 267 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 305 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 3,00 (3H, s), 4,22 (2H, brs), 6,18 (1H, brs), 7,05-7,07 (1H, m), 7,19-7,20 (1H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,95-7,96 (1H, m), 8,06-8,09 (1H, m).

10 Ejemplo de referencia 296

[(1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-5-(3-piridil)-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo

15 Usando [(5-bromo-1-[[3-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (459 mg), ácido 3-piridinborónico (222 mg), carbonato de sodio (287 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (53,1 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 267 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 305 mg, 67%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,24 (2H, brs), 6,22 (1H, brs), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,09-8,13 (1H, m), 8,26-8,27 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m).

Ejemplo de referencia 297

[[1-(2-cloro-3-piridinsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

20 1-(2-Cloro-3-piridinsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (443 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (5 mL), una solución de 2 mol/L (0,74 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (97 mg) en metanol (2,5 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (1,40 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,54 g) y agua (13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 361 mg, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 4,29 (2H, s), 6,30-6,32 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,06-7,33 (5H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 8,38-8,41 (1H, m).

Ejemplo de referencia 298

35 [[1-(6-cloro-5-metil-3-piridinsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

40 1-[[6-Cloro-5-metilpiridin-3-il]sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (244 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (6,8 mL), una solución de 2 mol/L (0,34 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (51 mg) en metanol (3 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 min. El bicarbonato de di-terc-butilo (654 mg) se añadió y agua (5 mL) y hidrógeno-carbonato de sodio (420 mg) se añadieron 3 min más tarde. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 \rightarrow 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 247 mg, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,82 (3H, s), 4,24-4,28 (2H, m), 6,15 (1H, s), 7,23-7,42 (7H, m), 8,15 (1H, s).

Ejemplo de referencia 299

[[1-(6-cloropiridin-3-il)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]metilcarbamato de terc-butilo

50 1-[[6-Cloropiridin-3-il]sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,27 g) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (20

mL), una solución de 2 mol/L (2,1 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (277 mg) en metanol (10 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El bicarbonato de di-terc-butilo (3,99 g) se añadió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), hidrógeno-carbonato de sodio (1,53 g) y agua (36 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 544 mg, 32%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,23-7,49 (8H, m), 8,28 (1H, s).

Ejemplo de referencia 300

15 metil-([1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de ([1-(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo (100 mg), ácido metilborónico (14 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25 mg), carbonato de potasio (90 mg) y dioxano (3 mL) se agitó a 80 °C durante 24 hr. Ácido metilborónico (14 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 hr. Ácido metilborónico (14 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25 mg), carbonato de potasio (90 mg) y dioxano (2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 85,8 mg, 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,58 (3H, s), 2,81 (3H, s), 4,20-4,23 (2H, m), 6,13 (1H, s), 7,07-7,10 (1H, m), 7,24-7,42 (7H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo de referencia 301

metil-[[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

30 Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (232 mg), ácido 3-tienilborónico (138 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (31,3 mg) y carbonato de sodio (175 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 105 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 189 mg, 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,17 (1H, brs), 7,04-7,06 (1H, m), 7,16-7,17 (1H, m), 7,25-7,32 (3H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,71-8,73 (1H, m).

40 Ejemplo de referencia 302

{[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

45 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (195 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 293 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,12 (1H, brs), 7,00-7,06 (2H, m), 7,18-7,31 (4H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 8,54-8,55 (1H, m), 8,73-8,75 (1H, m).

Ejemplo de referencia 303

metil-[[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

50 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (2-metilfenil)borónico (190 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 210 mg, 68%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,92 (3H, s), 2,84 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,07 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,87-6,89 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,26-7,35 (3H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,54-8,55 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m).

Ejemplo de referencia 304

{[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

- 5 Usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (215 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 301 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 216 mg, 67%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,92 (3H, s), 2,84 (3H, brs), 4,25 (2H, brs), 6,05 (1H, br), 6,79-6,91 (3H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m), 8,77-8,79 (1H, m).

Ejemplo de referencia 305

metil-{[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo

- 15 Usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (4-metil-3-tienil)borónico (198 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 301 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 200 mg, 64%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,81 (3H, s), 2,83 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,10 (1H, br), 6,90 (1H, br), 7,02-7,03 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m).

Ejemplo de referencia 306

- 20 {[5-(3-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (3-cianofenil)borónico (205 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 298 mg, 94%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,21 (1H, br), 7,31-7,35 (2H, m), 7,46-7,69 (6H, m), 8,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,76-8,78 (1H, m).

Ejemplo de referencia 307

{[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

- 30 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (2-clorofenil)borónico (218 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite azul pálido (rendimiento 171 mg, 53%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26-7,36 (6H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m), 8,75-8,79 (1H, m).

- 35 Ejemplo de referencia 308

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

- 40 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (198 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 113 mg, 50%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,30 (2H, brs), 6,49 (1H, br), 6,78-6,92 (3H, m), 7,48-7,58 (1H, m), 8,78 (1H, br).

Ejemplo de referencia 309

{[5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

- 45 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (300 mg), ácido (2,5-difluorofenil)borónico (220 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de

un aceite incoloro (rendimiento 135 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,30 (2H, brs), 6,56 (1H, br), 6,77-6,85 (2H, m), 7,00-7,08 (1H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 8,90 (1H, br).

Ejemplo de referencia 310

5 CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)Cl

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)Br (300 mg), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (243 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 127 mg, 54%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, s), 4,30 (2H, s), 6,55 (1H, br), 6,80 (1H, br), 7,11-7,15 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 8,82 (1H, br).

Ejemplo de referencia 311

CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)

15 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 146 y usando CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F) (113 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 51 mg), 15-corona-5 (0,21 mL) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (113 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 110 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, brs), 4,24 (2H, brs), 6,19 (1H, br), 6,77-6,92 (2H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77-8,79 (1H, m).

20 Ejemplo de referencia 312

CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)

25 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 146 y usando CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F) (135 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0,25 mL) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (135 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 105 mg, 54%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,24 (1H, br), 6,89-7,13 (4H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78-8,80 (1H, m).

Ejemplo de referencia 313

CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)Cl

30 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 146 y usando CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)Cl (127 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 54 mg), 15-corona-5 (0,22 mL) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (120 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (rendimiento 103 mg, 57%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,81 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,21 15 20 (1H, brs), 7,08-7,15 (4H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77-8,79 (1H, m).

Ejemplo de referencia 314

CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)

40 Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 301 y usando CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F) (300 mg), ácido (3-fluorofenil)borónico (195 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 280 mg, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,16 (1H, brs), 6,93-7,11 (3H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2 1 Hz), 8,73-8,75 (1H, m).

Ejemplo de referencia 315

45 CC(C)(C)OC(=O)N1C=CN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)C(F)=C(F)

5-Bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (565 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y

metanol (2 mL), una solución al 40% (1,5 mL) de metilamina en metanol se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (130 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (6 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (0,45 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar una mezcla de el compuesto del título y 5-bromo-2-metil-1(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído. La mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), una solución de 2 mol/L (4 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. A la mezcla de reacción se añadió una solución de borhidruro de sodio (131 mg) en metanol (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (6 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (0,45 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solución en desarrollo: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento 384 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,49 (3H, s), 2,71 (3H, brs), 4,15 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,47-7,52 (1H, m), 8,13-8,17 (1H, m), 8,84-8,86 (1H, m), 9,07-9,08 (1H, m).

Ejemplo de referencia 316

30 N-({1-[(4-Metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)-1,1-difenilmetanamina

Una suspensión (12 mL) de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,2 g), difenilmetilamina (1,35 g) y tamices moleculares 4A en polvo (5,0 g) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr, triacetoxiborhidruro de sodio (1,56 g) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se dividió usando una solución acuosa saturada de acetato de etilo-hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1). El aceite obtenido se dejó reposar en un refrigerador (temperatura: -20 °C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 1,61 g, 89%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,34 (3H, s), 3,58 (2H, s), 4,82 (1H, s), 6,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,45 (18H, m).

Ejemplo de referencia 317

2,2,2-Trifluoro-N-({1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)acetamida

N-({1-[(4-Metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)-1,1-difenilmetanamina (362 mg) se disolvió en acetato de etilo (3 mL) y metanol (5 mL) se añadió. Paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 200 mg) y 1 mol/L de ácido clorhídrico (0,73 mL) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y, tras enfriar hasta 0 °C, se añadieron trietilamina (0,203 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,159 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 321 mg, 100%).

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,45 (1H, br), 7,05-7,45 (10H, m).

Ejemplo 1

N-Metil-1-({1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una solución (10 mL) de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (200 mg) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (207 mg) y cianoborhidruro de sodio (39 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 15 mg, 7%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,35 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,59 (2H, s), 6,13 5 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,20-7,40 (9H, m).

10 Ejemplo 2

1-{1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución (5 mL) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) en tetrahidrofurano se añadió bencilmetilamina (88 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Triacetoxiborhidruro de sodio (329 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL), paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 180 mg) y ácido fórmico (0,027 mL) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 55 mg, 33%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,45 (3H, s), 3,60 (2H, s), 6,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,20-7,40 (9H, m).

25 Ejemplo 3

1-{1-(Metilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución (5 mL) de 1-(metilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) en tetrahidrofurano se añadió bencilmetilamina (117 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Triacetoxiborhidruro de sodio (435 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), paladio sobre carbón al 10% (producto que contiene agua al 50%, 200 mg) y 1 mol/l de ácido clorhídrico (1 mL) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 62 mg, 37%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,50 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,64 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,38-7,40 (3H, m), 7,45-7,55 (2H, m).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-{1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

1-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (240 mg) se disolvió en metanol (5 mL), cloruro de metilamonio (856 mg) y cianoborhidruro de sodio (131 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, hidrógeno-carbonato de sodio saturado acuoso se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 148 mg, 54%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,56 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,10-7,40 (7H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,82 (2H, br).

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución (5 mL) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (205 mg) en tetrahidrofurano se añadió bencilmetilamina (108 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (303 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 100 mg) y 1 mol/l de ácido clorhídrico (0,60 mL) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 hr. Paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 200 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 mL), 4 mol/L de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un ólido amorfo incoloro (rendimiento 100 mg, 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,03 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,15-7,45 (7H, m), 9,00-10,00 (2H, br).

Ejemplo 6

1-{5-(4-Fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

5-(4-Fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,49 g) se disolvió en metanol (12 mL) y cloruro de metilamonio (1,17 g) y cianoborhidruro de sodio (0,27 g) se añadieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 hr, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,42 g, 82%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 2,45 (3H, S), 3,60 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,09-7,13 (2H, m), 7,17-7,27 (5H, m), 7,33 (1H, s).

Ejemplo 7

Clorhidrato de N-metil-1-{5-(3-metilfenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metanamina

Usando 5-(3-metilfenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,36 g), cloruro de metilamonio (0,89 g) y cianoborhidruro de sodio (0,21 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0,22 g, 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,79 (1H, s), 6,84-6,99 (1H, m), 7,22-7,34 (6H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,98 (2H, brs).

Ejemplo 8

Clorhidrato de N-metil-1-{5-(3-fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metanamina

Usando 5-(3-fluorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,57 g), cloruro de metilamonio (1,38 g) y cianoborhidruro de sodio (0,32 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0,45 g, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,36 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,94-7,00 (2H, m), 7,25-7,45 (6H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,94 (2H, brs).

Ejemplo 9

Clorhidrato de N-metil-1-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

1-[(2-Metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (390 mg) se disolvió en metanol (10 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (280 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (70 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. A ello se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (10 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se alcalinizó con un hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 50:50→0:100) y el aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL). 4 mol/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la

mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 342 mg, 76%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, s), 2,52-2,54 (3H, m), 4,02 (2H, s), 6,48-6,50 (1H, m), 6,99-7,01 (2H, m), 7,07-7,13 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,79 (1H, br), 9,13 (2H, br).

5 Ejemplo 10

Clorhidrato de N-metil-1-(5-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)1H-pirrol-3-il)metanamina

Usando 5-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-1H-pirrol-3-carbaldehído (65 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (50 mg) y borhidruro de sodio (24 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 50 mg, 68%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50-2,51 (3H, m), 3,99 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,13-7,15 (2H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,61 (2H, d., J = 8,3 Hz), 7,78-7,78 (1H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,03 (2H, br).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 1-{1-[4-fluoro-2-metilfenil]sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

15 Usando 1-[4-fluoro-2-metilfenil]sulfonil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (165 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (112 mg) y borhidruro de sodio (28 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 106 mg, 56%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,19 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,02 (2H, S), 6,49 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,90-6,95 (1H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,6 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,6 Hz), 7,32-7,36 (1H, m), 7,79 (1H, s), 9,15 (2H, br).

20 Ejemplo 12

Clorhidrato de N,N-dimetil-1-(5-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanamina

Usando 5-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-1H-pirrol-3-carbaldehído (80 mg), 2 mol/l de solución de dimetilamintetrahidrofurano (1 mL) y borhidruro de sodio (24 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 59 mg, 63%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,67 (6H, s), 4,12 (2H, s), 6,56-6,56 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 10.68 (1H, br).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 1-[5-(4-Fluorofenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

30 Usando 1-(4-fenilsulfonil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,60 g), cloruro de metilamonio (1,48 g) y cianoborhidruro de sodio (0,33 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,35 g, 51%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,52 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,43 (1H, s), 7,12-7,23 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 7,35 Hz), 7,53 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 8,96 (2H, br).

Ejemplo 14

35 Clorhidrato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(4-metilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando 5-(2-metilfenil)-1-[4-metilfenil]sulfonil-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,46 g), cloruro de metilamonio (1,11 g) y cianoborhidruro de sodio (0,26 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,37 g, 80%).

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,79 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,11-7,21 (2H, m), 7,25-7,36 (6H, m), 7,72 (1H, s), 9,02 (1H, br).

Ejemplo 15

1-{5-(4-Fluorofenil)-1-[4-fluorofenil]sulfonil}-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

45 Usando 5-(4-fluorofenil)-1-[4-fluorofenil]sulfonil-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,52 g), cloruro de metilamonio (1,20 g) y cianoborhidruro de sodio (0,28 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 0,39 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (1H, brs), 2,45 (3H, s), 3,59 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,96-7,04 (4H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,31-7,38 (3H, m).

Ejemplo 16

1-(5-(4-Fluorofenil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina

- 5 A una solución (12 mL) de 5-(4-fluorofenil)-1-[[4(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,55 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (1,11 g) y cianoborhidruro de sodio (0,26 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,39 g, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,49 (1H, brs), 2,44 (3H, s), 3,60 (2H, s), 6,17 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,8 Hz, 5,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 0,94 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 17

- 15 1-[1-[[4-Fluorofenil]sulfonyl]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 1-(4-fluorofenilsulfonyl)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,28 g), cloruro de metilamonio (0,62 g) y cianoborhidruro de sodio (0,15 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 0,13 g, 44%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (1H, brs), 2,45 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,85 (3H, s), 6,10 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,92-7,02 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,29-7,38 (3H, m).

Ejemplo 18

Clorhidrato de 1-[[1-[[4-fluorofenil]sulfonyl]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 25 Usando 1-[[4-fluorofenil]sulfonyl]-5-[2(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,55 g), cloruro de metilamonio (1,17 g) y cianoborhidruro de sodio (0,27 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (rendimiento 0,33 g, 53%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,33 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,51-7,59 (2H, m), 7,65-7,74 (2H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 9,04 (2H, brs).

Ejemplo 19

Clorhidrato de N-metil-1-[[1-(4-metilfenil)sulfonyl]-5-[2(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]metanamina

- 30 Usando 1-[[4-metilfenil]sulfonyl]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,28 g), cloruro de metilamonio (0,58 g) y cianoborhidruro de sodio (0,14 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,11 g, 35%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,39 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,32 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,37 (4H, s), 7,63-7,79 (4H, m), 8,92 (2H, brs).

- 35 Ejemplo 20

Clorhidrato de N-metil-1-[[2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando 2-metil-5-fenil-1-fenilsulfonyl-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,27 g), cloruro de metilamonio (0,68 g) y cianoborhidruro de sodio (0,28 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,11 g, 35%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,44 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,22-7,28 (2H, m), 7,34-7,49 (5H, m), 7,57 (2H, t, J = 7, 8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 6,8 Hz), 8,84 (2H, brs).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 1-[[5-(2,4-Difluorofenil)-1-[[4-metoxifenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 45 ((5-bromo-1-[[4-metoxifenil]sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo (150 mg) se disolvió en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua destilada (5 mL) y ácido (2,4-difluorofenil)borónico (103 mg) y carbonato de sodio (104 mg) se añadieron. Después de la sustitución de nitrógeno, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 105 °C durante 5 hr. La mezcla de reacción se filtró, se

añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró a presión reducida. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) y el aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL), solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 58 mg, 41%).

- 5
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, t, J = 5,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, brs), 6,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,70-6,90 (4H, m), 7,00-7,20 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,85 (2H, br).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 1-[1-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-5-(4-fenoxifenil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 15 Usando ({5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (150 mg), ácido (4-fenoxifenil)borónico (140 mg), carbonato de sodio (104 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 88 mg, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,77 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,20 (5H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,85 (2H, br).

- 20 Ejemplo 23

Clorhidrato de 1-[1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5-(2-naftil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 25 Usando ({5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (150 mg), ácido 2-naftilborónico (112 mg), carbonato de sodio (104 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color azul pálido (rendimiento 64 mg, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 3,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,52 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,40 (3H, m), 7,50-7,70 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,80-8,00 (3H, m), 9,02 (2H, br).

Ejemplo 24

Diclorhidrato de 3-{1-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-4-[(metilamino)metil]-1H-pirrol-2-il}anilina

- 30 Usando ({5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (150 mg), ácido (3-aminofenil)borónico (122 mg), carbonato de sodio (104 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 45 mg, 31%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,51 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,90-7,15 (4H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,45 (3H, m), 7,71 (1H, s), 9,11 (2H, br).

Ejemplo 25

Diclorhidrato de 1-{1-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-5-piridin-3-il-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 40 Usando ({5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (150 mg), ácido piridin-3-ilborónico (96 mg), carbonato de sodio (104 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 16 mg, 11%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,51 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,50 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,21 (2H, br).

- 45 Ejemplo 26

Clorhidrato de 1-{1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

- 50 A una solución (10 mL) de 4-(azidometil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-1H-pirrol (230 mg) en metanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (producto con contenido del 50% de agua, 150 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 hr. A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (1 mL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de

- reacción se filtró, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→acetato de etilo) y el aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 10 mg, 4%).
- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,35 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,22-7,50 (7H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (3H, br).
- 10 Ejemplo 27
- Clorhidrato de N-Metil-1-{4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina
- Usando 4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (310 mg), cloruro de metilamonio (617 mg) y cianoborhidruro de sodio (172 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 179 mg, 50%).
- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,77 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,00 (2H, dd, J = 1,8 Hz, 8,0 Hz), 7,20-7,50 (7H, m), 7,73 (1H, s), 9,06 (2H, br).
- Ejemplo 28
- Clorhidrato de 3-{4-[(Metilamino)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-2-il}benzocitrilo
- Usando ({5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (250 mg), ácido (3-cianofenil)borónico (103 mg), carbonato de sodio (83 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (65 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color azul pálido (rendimiento 96 mg, 43%).
- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,40 (4H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,11 (2H, br).
- 25 Ejemplo 29
- Clorhidrato de 4-{4-[(Metilamino)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-2-il}benzocitrilo
- Usando ({5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (250 mg), ácido (4-cianofenil)borónico (103 mg), carbonato de sodio (83 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (65 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color azul pálido (rendimiento 75 mg, 33%).
- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,36 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (4H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,11 (2H, br).
- Ejemplo 30
- Clorhidrato de N-metil-1-[1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina
- 35 A una solución de metil{[1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (0,62 g) en metanol (10 mL) se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Carbón activado se añadió a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,38 g, 71%).
- 40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 1,2, 5,1 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 1,2, 3,0 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 3,0, 5,1 Hz), 7,31-7,42 (4H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,84 (2H, brs).
- Ejemplo 31
- Clorhidrato de N-metil-1-[5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanamina
- 45 Usando metil{[5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (0,64 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0,39 g, 73%).
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,23-7,37 (7H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,83 (2H, brs).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 1-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

5 Usando {{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (0,44 g), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 92 mg, 32%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,56-2,60 (3H, m), 3,96-3,98 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,98-7,04 (3H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,85 (2H, brs).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 1-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

10 {{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (726 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a la solución acuosa al 6% de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a
15 cromatografía en columna de gel de sílice básica y se eluyó con acetato de etilo-metanol (19:1). El aceite amarillo pálido obtenido se disolvió en acetato de etilo, 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo se añadió, carbón activado se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El celite se lavó de modo suficiente con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y hexano y se
20 recrystalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 324 mg, 52%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,64 (1H, br), 2,57 (3H, s), 3,99 (1H, s), 6,50 (1H, s), 7,12-7,49 (9H, m), 7,64 (1H, s), 9,85 (1H, br).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 1-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il}N-metilmetanamina

25 Usando [[1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (712 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 388 mg, 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,75 (1H, br), 2,58 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,97-6,99 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,24-7,31 (4H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,80 (1H, br).

30 Ejemplo 35

Clorhidrato de 1-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Usando [[1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (930 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 50 mg, 6%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,58 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,29-7,31 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,63-7,64 (1H, m), 9,80 (2H, br).

Ejemplo 36

Clorhidrato de 1-(1-[(4-Clorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina

40 A una solución (7 mL) de metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (70 mg) en N,N-dimetilformamida se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 13 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. 4-Clorocloruro de bencensulfonilo (62 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
45 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→4:1) y se disolvió en metanol (10 mL). Se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 39 mg, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,51 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,36-7,46 (5H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,03 (2H, br).

50 Ejemplo 37

Clorhidrato de 1-{1-[(3,4-Difluorofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

5 A una solución (7 mL) de metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (70 mg) en tetrahidrofurano se añadió terc-butoxipotasio (42 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El cloruro de 3,4-difluorobencensulfonyl (68 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 hr. A la mezcla
 10 de reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→4:1) y se disolvió en metanol (15 mL). 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales marrón pálido (rendimiento 32 mg, 33%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,53 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,36-7,48 (4H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,98 (2H, br).

Ejemplo 38

Sal de ácido 0,5 oxálico de 1-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

15 A una solución (5 mL) de metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (28 mg) en N,N-dimetilformamida se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonyl (65 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto
 20 se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) y se disolvió en metanol (10 mL). 4 mol/l de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar una forma libre, que se cristalizó en acetato de etilo en forma de una sal de ácido 0,5 oxálico para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 26 mg, 63%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,53 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,98 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,34 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,12-7,15 (4H, m), 7,34-7,46 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 39

Sal de ácido 0,5 oxálico de 1-[1-(butilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

30 Usando metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (70 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 98 mg) y cloruro de butan-1-sulfonyl (230 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 38 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo-púrpura pálido (rendimiento 18 mg, 21%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,75 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14-1,38 (4H, m), 2,56 (3H, s), 3,21 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,01 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,44 (5H, br), 7,48 (1H, s).

Ejemplo 40

35 Sal de ácido 0,5 oxálico de 1-{1-[(4-Isopropoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Usando metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (70 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 98 mg) y cloruro de 4-isopropoxibencensulfonyl (201 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 38 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 47 mg, 45%).

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,52 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,66-4,74 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32-7,45 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 1-{1-[(3-Metoxifenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

45 Usando metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (200 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 140 mg) y cloruro de 3-metoxibencensulfonyl (433 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color púrpura pálido (rendimiento 186 mg, 68%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,76-6,77 (1H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34-7,47 (4H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 42

Clorhidrato de 3-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonyl)benzonitrilo

Usando metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (250 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 175 mg) y cloruro de 3-cianobencensulfonilo (528 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color púrpura pálido (rendimiento 195 mg, 58%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,52 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,11-7,13 (2H, m), 7,35-7,49 (3H, m), 7,68-7,78 (4H, m), 8,17-8,21 (1H, m), 9,16 (2H, br).

Ejemplo 43

Clorhidrato de N-metil-1-[5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

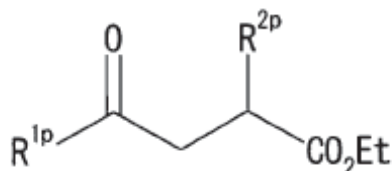
10 Usando metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (250 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 140 mg) y cloruro de tiofen-3-sulfonilo (340 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título en forma de cristales de color púrpura pálido (rendimiento 114 mg, 35%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,52 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,45 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 5,2$ Hz, 1,4 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,34-7,45 (3H, m), 7,69 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 5,2$ Hz, 3,0 Hz), 7,98 (1H, dd, $J = 3,0$ Hz, 1,4 Hz).

Las estructuras de los compuestos descritos en los Ejemplos de referencia se muestran en la Tabla 1 - Tabla 17.

15

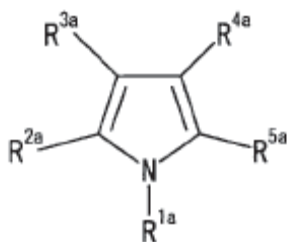
Tabla 1



N.º	R ^{1p}	R ^{2p}
1	fenilo	CN
13	fenilo	acetilo
23	2-metilfenilo	CN
24	4-metoxifenilo	CN
25	2-trifluorometilfenilo	CN

continúa en la Tabla 2

Tabla 2



N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
2	H	fenilo	H	CO ₂ Et	Cl
3	H	fenilo	H	CO ₂ Et	H
4	tosilo	fenilo	H	CO ₂ Et	H
5	tosilo	fenilo	H	CH ₂ OH	H
6	tosilo	fenilo	H	CHO	H
7	4-fluorobenzen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ OH	H

ES 2 402 362 T3

N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
8	4-fluorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CHO	H
9	mesilo	fenilo	H	CH ₂ OH	H
10	mesilo	fenilo	H	CHO	H
11	4-metoxibencen- sulfonilo	fenilo	H	CO ₂ Et	H
12	4-metoxibencen- sulfonilo	fenilo	H	CHO	H
14	H	fenilo	H	CO ₂ Et	Me
15	4-fluorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CO ₂ Et	Me
16	4-fluorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CHO	Me
17	tosilo	4-fluorofenilo	H	CHO	H
18	tosilo	3-metilfenilo	H	CHO	H
19	tosilo	3-fluorofenilo	H	CHO	H
20	2-metilbencen- sulfonilo	fenilo	H	CHO	H
21	4-trifluorometil- bencensulfonilo	fenilo	H	CHO	H
22	4-fluoro-2-metil- bencensulfonilo	fenilo	H	CHO	H
26	H	4-metoxifenilo	H	CO ₂ Et	H
27	H	2-trifluoro-metilfenilo	H	CO ₂ Et	H
28	bencensulfonilo	4-fluorofenilo	H	CO ₂ Et	H
29	4-fluorobencen- sulfonilo	4-fluorofenilo	H	CO ₂ Et	H
30	4-trifluorometil- bencensulfonilo	4-fluorofenilo	H	CO ₂ Et	H
31	bencensulfonilo	4-fluorofenilo	H	CHO	H
32	tosilo	2-metilfenilo	H	CHO	H
33	4-fluorobencen- sulfonilo	4-metoxifenilo	H	CHO	H
34	4-fluorobencen- sulfonilo	4-fluorofenilo	H	CHO	H
35	4-trifluorometil- bencensulfonilo	4-fluorofenilo	H	CHO	H
36	4-fluorobencen- sulfonilo	2-trifluoro- metilfenilo	H	CHO	H
37	tosilo	2-trifluoro- metilfenilo	H	CHO	H
38	bencensulfonilo	fenilo	H	CHO	Me
39	H	H	H	CO ₂ Me	H

continúa en la Tabla 3

Tabla 3

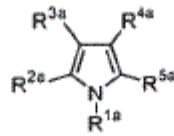
40	H	Br	H	CO ₂ Me	H
41	4-metoxibencensulfonilo	Br	H	CO ₂ Me	H
42	4-metoxibencensulfonilo	Br	H	CHO	H
43	4-metoxibencensulfonilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
44	tosilo	fenilo	H	CH ₂ N ₃	H
45	H	H	metilo	CO ₂ Et	H
46	H	Br	metilo	CO ₂ Et	H
47	tosilo	Br	metilo	CO ₂ Et	H

ES 2 402 362 T3

48	tosilo	fenilo	metilo	CO ₂ Et	H
49	tosilo	fenilo	metilo	CHO	H
50	tosilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
51	bencensulfonilo	Br	H	Co ₂ Me	H
52	bencensulfonilo	Br	H	CH ₂ OH	H
53	bencensulfonilo	Br	H	CHO	H
54	bencensulfonilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃	H
55	bencensulfonilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
56	bencensulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
57	bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
58	4-fluorobencensulfonilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
59	4-fluorobencensulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
60	3-clorobencensulfonilo	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
61	3-clorobencensulfonilo	Ph	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
62	3-clorobencensulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
63	3-clorobencensulfonilo	4-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
64	H	fenilo	H	CH ₂ OH	H
65	H	fenilo	H	CHO	H
66	H	fenilo	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H

continúa en la Tabla 4

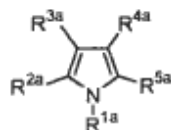
Tabla 4



Ref. Ej. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
73	H		H	CO ₂ Et	Cl
74	H		Me	CO ₂ Me	Cl
75	H		Me	CO ₂ Et	Me
76	H		H	CO ₂ Et	Me
77	H		H	CO ₂ Et	Me
78	H		H	CO ₂ Et	Cl
79	H		H	CO ₂ Et	H
80	H		Me	CO ₂ Me	H
81	H		H	CO ₂ Et	H
82	H		H	CO ₂ Me	H
83	H		Cl	CO ₂ Et	Me
84	H		H	CO ₂ Et	F
85	H		F	CO ₂ Et	Cl
86	H		F	CO ₂ Et	H
88	H	H	Me	CO ₂ Me	H
89	H	H	Et	CO ₂ Me	H
90	H	H	n-Pr	CO ₂ Me	H
91	H	H	i-Pr	CO ₂ Me	H
92	H	H		CO ₂ Me	H
94	H	n-Bu	H	CO ₂ Et	H

continúa en la Tabla 5

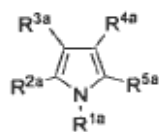
Tabla 5



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
95		H		H	CO ₂ Et	H
96		H	H	H	CO ₂ Et	Me
97		H	Br	Me	CO ₂ Me	H
98		H	Br	Et	CO ₂ Me	H
99		H	Br	n-Pr	CO ₂ Me	H
100		H	Br	i-Pr	CO ₂ Me	H
101		H	Br		CO ₂ Me	H
102		H	Br	H	CO ₂ Et	Me
103			Br	n-Pr	CO ₂ Me	H
104			Br		CO ₂ Me	H
105		H		n-Pr	CO ₂ Me	H
106		H			CO ₂ Me	H
107		H		Me	CH ₂ OH	H
108		H		H	CH ₂ OH	H
109		H		Me	CHO	H
110		H		H	CHO	H
111		H		H	CHO	H
112		H		H	CHO	H
113		H		H	CHO	H

continúa en la Tabla 6

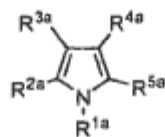
Tabla 6



Ref.	Ej. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
139			H	H	CO ₂ Et	Me
140			Br	Me	CO ₂ Me	H
141			Br	Me	CO ₂ Me	H
142			Br	Me	CO ₂ Et	H
143			Br	Me	CO ₂ Me	H
144			Br	Et	CO ₂ Me	H
145			Br	i-Pr	CO ₂ Me	H
146			Br	H	CO ₂ Me	H
147			Br	H	CO ₂ Me	H
148			Br	H	CO ₂ Et	Me
149				H	CO ₂ Et	Me
150				H	CO ₂ Et	Me
151				H	CO ₂ Et	H
152				H	CO ₂ Et	H
153				H	CO ₂ Et	H
154				H	CO ₂ Et	H
155				H	CO ₂ Et	H

continúa en la Tabla 7

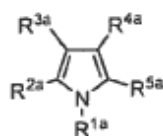
Tabla 7



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
156				H	CO ₂ Et	H
157				H	CO ₂ Et	H
158				Me	CO ₂ Et	Me
159				H	CO ₂ Et	Me
160				H	CO ₂ Et	Me
161				n-Pr	CO ₂ Me	H
162					CO ₂ Me	H
163				Cl	CO ₂ Et	Me
164				H	CO ₂ Et	Cl
165				H	CO ₂ Et	F
166				F	CO ₂ Et	Cl
167				F	CO ₂ Et	H
168			n-Bu	H	CO ₂ Et	H
169				H	CO ₂ Et	H
170				Me	CO ₂ Me	H
171				Me	CO ₂ Me	H
172				Me	CO ₂ Et	H

continúa en la Tabla 8

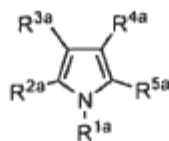
Tabla 8



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
173				Me	CO ₂ Me	H
174				H	CO ₂ Et	Me
175				H	CO ₂ Me	H
176			H	H	CH ₂ OH	Me
177			Br	H	CH ₂ OH	H
178			Br	Et	CH ₂ OH	H
179				H	CH ₂ OH	Me
180				H	CH ₂ OH	H
181				H	CH ₂ OH	H
182				H	CH ₂ OH	Me
183				H	CH ₂ OH	Me
184				Me	CH ₂ OH	Me
185				n-Pr	CH ₂ OH	H
186					CH ₂ OH	H
187				H	CH ₂ OH	Cl
188				H	CH ₂ OH	F
189				F	CH ₂ OH	Cl
190				F	CH ₂ OH	H

continúa en la Tabla 9

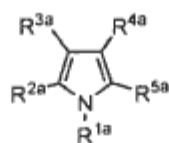
Tabla 9



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
191			H	H	CHO	Me
192			Br	Et	CHO	H
193			Br	H	CHO	H
194				H	CHO	Cl
195				H	CHO	Me
196				H	CHO	H
197				H	CHO	H
198				H	CHO	Me
199				H	CHO	Me
200				Me	CHO	Me
201				n-Pr	CHO	Me
202					CHO	H
203				H	CHO	Cl
204				H	CHO	F
205				F	CHO	Cl
206				F	CHO	H
207			Br	Me	CHO	H

continúa en la Tabla 10

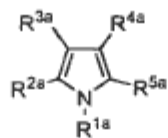
Tabla 10



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
208		H		Me	CHO	H
209		H	Br	H	CHO	H
210				H	CHO	Me
211				H	CHO	H
212				Me	CHO	H
213				Me	CHO	H
214				H	CHO	Me
215				Cl	CHO	Me
216			n-Bu	H	CHO	H
217				H	CHO	H
218				H	CHO	H
219				H	CHO	H
220				H	CHO	H
221				H	CHO	H
222				H	CHO	H

continúa en la Tabla 11

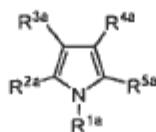
Tabla 11



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
223				H	CHO	H
224				H	CHO	H
225				H	CHO	H
226				H	CHO	H
227				H	CHO	H
228				H	CHO	H
229				H	CHO	H
230				H	CHO	H
231				H	CHO	H
232				H	CHO	H
233				H	CHO	H
234				H	CHO	H
235				H	CHO	H
236				H	CHO	H

continúa en la Tabla 12

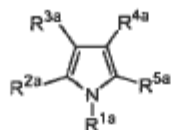
Tabla 12



Re f.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
237				H	CHO	H
238				H	CHO	H
239				H	CHO	H
240				H	CHO	H
241				H	CHO	H
242				H	CHO	H
243				H	CHO	H
244				H	CHO	H
245				H	CHO	H
246				H	CHO	H
247				H	CHO	H
248				H	CHO	H
249				H	CHO	H
250				H	CHO	H

continúa en la Tabla 13

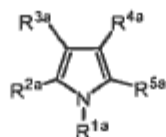
Tabla 13



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
251				Me	CHO	H
252				Me	CHO	H
253				Me	CHO	H
254				Me	CHO	H
255				Me	CHO	H
256				Me	CHO	H
257				Me	CHO	H
258				Me	CHO	H
259				Me	CHO	H
260				Me	CHO	H
261				Me	CHO	H
262			Br	H	CHO	H

continúa en la Tabla 14

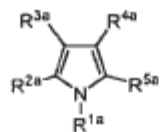
Tabla 14



Ref.	Ej. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
263		H	H	H	CHO	Me
264			H	H	CHO	Me
265			Br	H	CHO	Me
266			Br	H	CHO	Me
267				H	CHO	Me
268				H	CHO	Me
269				Me	CHO	H
270			Br	H	CH ₂ NHMe	H
271			Br	i-Pr	CH ₂ NHMe	H
272			Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
273			Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
274			Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
275			Br	Et	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
276			Br	i-Pr	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
277				Et	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H

continúa en la Tabla 15

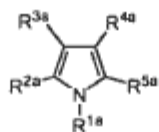
Tabla 15



Ref. Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
278			i-Pr		H
279			H		H
280			H		H
281			H		H
282			H		H
283			H		H
284			H		H
285			H		H
286			H		H
287			H		H
288			H		H
289			H		H
290			H		H

continúa en la Tabla 16

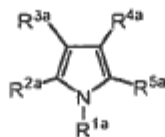
Tabla 16



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
291				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
292		H	Br	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
293			Br	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
294				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
295				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
296				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
297				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
298				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
299				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
300				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
301				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
302				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
303				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
304				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
305				H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H

continúa en la Tabla 17

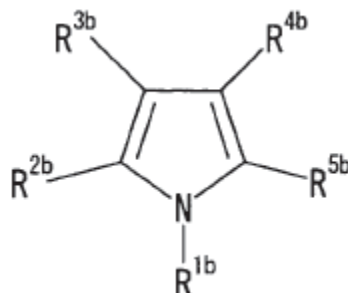
Tabla 17



Ref.	Ej. N.º	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
306				H		H
307				H		H
308		H		H		H
309		H		H		H
310		H		H		H
311				H		H
312				H		H
313				H		H
314				H		H
315			Br	H		Me
316				H		H
317				H		H

Las estructuras de los compuestos descritos en los Ejemplos se muestran en la Tabla 18 - Tabla 19.

Tabla 18



N.º	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}
1	tosilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
2	4-fenilbencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
3	mesilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
4	4-metoxibencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
5	4-fluorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	Me
6	tosilo	4-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
7	tosilo	3-metil-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
8	tosilo	3-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
9	2-metilbencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
10	4-trifluorometil- bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
11	4-fluoro-2- metilbencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
12	4-trifluorometil- bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂ (clorhidrato)	H
13	bencensulfonilo	4-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
14	tosilo	2-metilfenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
15	4-fluorobencen- sulfonilo	4-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
16	4-trifluorometil- bencensulfonilo	4-fluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
17	4-fluorobencen- sulfonilo	4-metoxi-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃	H
18	4-fluorobencen- sulfonilo	2-trifluoro- metilfenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
19	tosilo	2-trifluoro- metilfenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
20	bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	Me
21	4-metoxibencen- sulfonilo	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H

continúa en la Tabla 19

Tabla 19

22	4-metoxibencen- sulfonilo	4-fenoxifenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
23	4-metoxibencen- sulfonilo	2-naftilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
24	4-metoxibencen- sulfonilo	3-aminofenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (diclorhidrato)	H
25	4-metoxibencen- sulfonilo	5-piridilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (diclorhidrato)	H
26	tosilo	fenilo	H	CH ₂ NH ₂ (clorhidrato)	H
27	tosilo	fenilo	metilo	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
28	tosilo	3-cianofenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
29	tosilo	4-cianofenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
30	bencensulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
31	bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
32	4-fluorobencen-sulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
33	3-clorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
34	3-clorobencen- sulfonilo	3-tienilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
35	3-clorobencen- sulfonilo	4-fluorofenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
36	4-clorobencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
37	3,4-difluoro- bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
38	2,3-dihidro-1-benzofuran- 5-ilsulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (0,5 oxalato)	H
39	butilsulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (0,5 oxalato)	H
40	4-isopropoxi- bencensulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (0,5 oxalato)	H
41	3-metoxibencen-sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
42	3-cianobencen- sulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H
43	3-tienilsulfonilo	fenilo	H	CH ₂ NHCH ₃ (clorhidrato)	H

Los compuestos de los Ejemplos 44 - 116 se sintetizaron por medio de los siguientes métodos.

Condición de medición de LC-MS: en los siguientes ejemplos, el espectro de masa de HPLC (LC-MS) se midió en las siguientes condiciones.

5 Dispositivo de medición: ZMD Micromass y HP1100 Agilent Technologies

Columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 µm, 1,5X35 mm

Disolvente: SOLUCIÓN A; 0,05% de ácido trifluoroacético con contenido de agua, SOLUCIÓN B; 0,04% de ácido trifluoroacético con acetonitrilo

10 Ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 2,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 2,75 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 2,76 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 3,45 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10)

Volumen de inyección: 2 µl

Tasa de flujo: 0,5 mL/min, detección: UV 220 nm

15 Método de ionización: método de ionización por impacto de electrones (ionización por pulverización de electrones: ESI)

Condiciones de PLC preparativa: en los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Equipo: sistema de purificación de alto rendimiento Gilson

Columna: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μm , 50X20 mm

Disolvente: SOLUCIÓN A; 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua, SOLUCIÓN B; 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo

- 5 Ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 1,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 4,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 10/95), 8,50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 10/95), 8,60 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 8,70 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10)

Tasa de flujo: 20 mL/min, detección: UV 220 nm

Otras condiciones:

- 10 El espectro de ^1H -RMN se midió por Mercury 300 (300 MHz) usando tetrametilsilano como estándar interno y todos los valores δ se muestran en ppm. A menos que se especifique otra cosa, los valores numéricos mostrados para los disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen de los respectivos disolventes. A menos que se especifique otra cosa, significa % en peso. La temperatura ambiente en la presente memoria descriptiva muestra una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Además, como un reactor de microondas, se usó Emrys Optimizer de Personal Chemistry.
- 15

Ejemplo 44

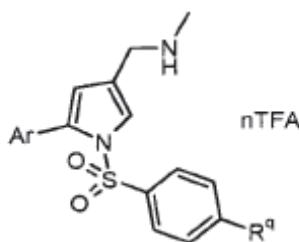
Trifluoroacetato de 1-[5-(3-Furil)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 20 (5-bromo-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)metilmetilcarbamato de terc-butilo (0,053 mmol), ácido furan-3-borónico (0,100 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,0025 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de dimetoxietano (1,0 mL), etanol (0,3 mL) y acetonitrilo (0,2 mL), 0,5 mol/l de solución acuosa de carbonato de sodio (0,3 mL) se añadió y la mezcla se sometió a radiación de microondas en un recipiente de reacción sellado y se agitó a 150 °C durante 4 min. Tras completar la reacción, agua (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante un momento. La capa orgánica se pasó a través de un tubo de PTFE (tubo procesado de membrana de politetrafluoroetileno) para dar una solución que contiene el compuesto objeto. El
- 25 disolvente se evaporó a presión reducida, una solución al 10% (0,5 mL) de ácido tetrafluoroacético en diclorometano se añadió al residuo y la mezcla se dejó reposar a 50 °C durante 3 hr. Después de concentrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13,5 mg, pureza de LC-MS del 97%).

Ejemplos 45 - 86

- 30 Los compuestos del Ejemplo 45 al Ejemplo 86 se obtuvieron por reacción con diversos ácidos borónicos de la misma manera que en el Ejemplo 44 (Tablas 20 y 21). Los datos de RMN protónica de los compuestos representativos se muestran en la siguiente Tabla 22.

Tabla 20



Ej.	N	Ar	R ^q	LC/MS	
				Pureza de HPLC (%)	m/e (M ⁺ +1)
45	2	3-piridilo	metoxi	97	358
46	1	3-tienilo	metoxi	96	363
47	1	p-tolilo	metoxi	96	371
48	1	4-cianofenilo	metoxi	100	382
49	1	3,5-dimetilfenilo	metoxi	96	385
50	1	4-metoxifenilo	metoxi	97	387

ES 2 402 362 T3

51	1	4-clorofenilo	metoxi	91	391
52	1	4-acetilfenilo	metoxi	98	399
53	1	3-acetilfenilo	metoxi	97	399
54	1	4-aminocarbonil-fenilo	metoxi	98	400
55	2	4-(N,N-dimetilamino)-fenilo	metoxi	98	400
56	1	4-(metiltio)-fenilo	metoxi	81	403
57	1	benzo[b]-tiofen-2-ilo	metoxi	99	413
58	1	3-(acetilamino)- fenilo	metoxi	93	414
59	1	2,4-dimetoxifenilo	metoxi	97	417
60	1	3-(trifluorometil) fenilo	metoxi	94	425
61	1	4-(trifluorometoxi) fenilo	metoxi	87	441
62	1	2-isopropoxifenilo	metoxi	99	415
63	1	3-(6- metoxi)piridilo	metoxi	93	388
64	1	3-cianofenilo	metoxi	98	382
65	1	3-furilo	metilo	98	331
66	2	3-piridilo	metilo	100	342
67	1	3-tienilo	metilo	99	347
68	1	p-tolilo	metilo	96	355
69	1	4-cianofenilo	metilo	98	366
70	1	3,5- dimetilfenilo	metilo	93	369
71	1	4-metoxifenilo	metilo	99	371
72	1	4-clorofenilo	metilo	93	375
73	1	4-acetilfenilo	metilo	98	383
74	1	3-acetilfenilo	metilo	98	383
75	1	4-aminocarbonil-fenilo	metilo	98	384

continúa en la Tabla 21

Tabla 21

76	2	4-(N,N- dimetilamino)fenilo	metilo	99	384
77	1	4-(metiltio)fenilo	metilo	96	387
78	1	benzo[b]tiofen-2-ilo	metilo	99	397
79	1	3-(acetilamino)fenilo	metilo	89	398
80	1	2,4-dimetoxifenilo	metilo	99	401
81	1	3- (trifluorometil)fenilo	metilo	81	409
82	1	4- (trifluorometoxi)fenilo	metilo	89	425
83	1	2-isopropoxifenilo	metilo	92	399
84	1	3-(hidroximetil)fenilo	metilo	91	371
85	1	3-(6-metoxi)piridilo	metilo	99	372
86	1	3-cianofenilo	metilo	98	366

Tabla 22

compuesto	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 300MHz); δ
Ejemplo. 48 (sal de TFA)	2,50 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,30-7,46 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 6,0Hz), 8,65 (2H, brs)
Ej. 77 (sal de TFA)	2,36 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,20-7,40 (6H, m), 7,66 (1H, s), 8,69 (2H, s)

Ejemplo 87

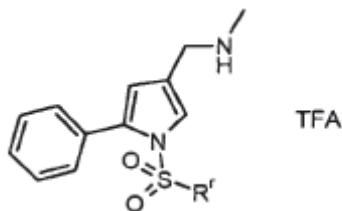
Trifluoroacetato de 1-(1-[(2,5-dicloro-3-tienil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina

- 5 Una solución de metil[(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (0,06 mmol) en DMF (1,8 mL) se añadió a hidruro de sodio (60% en aceite, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonyl (0,18 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Agua (2 mL) se añadió y la mezcla se agitó y se extrajo con diclorometano (3 mL). El extracto se lavó dos veces con agua (2 mL) y se añadió resina depuradora de aminometilo Lantern (marca registrada) (Mimotopes Pty Ltd., 0,25 mmol) a la solución obtenida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se retiró la resina Lantern.
- 10 El ácido trifluoroacético (0,4 mL) se añadió a la solución obtenida y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,1 mg, pureza de LC-MS del 100%).

Ejemplos 88 - 116

- 15 Los compuestos del Ejemplo 88 al Ejemplo 116 se obtuvieron por reacción con diversos cloruros de sulfonyl de la misma manera que en el Ejemplo 87 (Tabla 23). Los datos de RMN protónica de los compuestos representativos se muestran en la siguiente Tabla 24.

Tabla 23



Ej.	R ^f	LC/MS	
		Pureza de HPLC (%)	m/e (M ⁺ +1)
88	4-bifenilo	100	403
89	m-toluilo	100	341
90	2,4-diclorofenilo	100	395
91	2-metoxi-4-metilfenilo	100	371
92	2-clorofenilo	100	361
93	4-carboxifenilo	99	371
94	3,5-dimetilfenilo	100	355
95	3,5-diclorofenilo	93	395
96	4-terc-butilfenilo	99	383
97	n-propilo	99	293
98	etilo	100	279
99	3,4-dimetoxifenilo	95	387
100	3-clorofenilo	100	361
101	4-cianofenilo	98	352

Ej.	R ^f	LC/MS	
		Pureza de HPLC (%)	m/e (M ⁺ +1)
102	3-cianofenilo	98	352
103	2-cianofenilo	99	352
104	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	96	385
105	3,4-diclorofenilo	99	395
106	3-tienilo	96	333
107	fenilo	100	327
108	1-naftilo	97	377
109	p-estirilo	99	353
110	4-etilfenilo	100	355
111	2,5-diclorofenilo	99	395
112	isopropilo	100	293
113	2-(1-naftil)etilo	99	405
114	2-naftilo	99	377
115	2,4,6-trimetilfenilo	100	369
116	4-bromofenilo	99	405

Tabla 24

compuesto	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 300MHz); δ
Ej. 91 (sal de TFA)	2,33 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,20 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,66 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 7,5Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,14 (2H, t, J = 7,6Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,61 (1H, s), 9,42 (1H, s)
Ej. 98 (sal de TFA)	1,05 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,63 (3H, s), 2,93 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,98 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,31-7,55 (6H, m), 9,68 (1H, s)
Ej. 106 (sal de TFA)	2,60 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,21-7,49 (5H, m), 7,56 (1H, s), 9,61 (1H, s)
Ej. 112 (sal de TFA)	1,09 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,63 (3H, s), 2,88-3,04 (1H, m), 3,99 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,32-7,51 (6H, m), 9,65 (1H, s)

Ejemplo 117

Clorhidrato de 1-(2-cloro-5-fenil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina

- 5 2-Cloro-5-fenil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (150 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (44 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:4→0:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 98 mg, 55%).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,38-7,48 (5H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 118

Clorhidrato de 1-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Usando 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), cloruro de metilamonio (311 mg) y

cianoborhidruro de sodio (103 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 64 mg, 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,44 (3H, brs), 2,56 (3H, s), 3,87 (2H, brs), 6,47 (1H, s), 7,18-7,22 (2H, m), 7,26-7,36 (6H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 9,78 (2H, brs).

5 Ejemplo 119

Clorhidrato de N-metil-1-(5-fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]1H-pirrol-3-il)metanamina

A una solución (12 mL) de 5-fenil-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]1H-pirrol-3-carbaldehído (0,41 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (0,86 g) y cianoborhidruro de sodio (0,27 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1→1:1) para dar base libre del compuesto del título en forma de un aceite (0,32 g). El aceite obtenido (0,32 g) se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0,29 g, 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,32-7,43 (3H, m), 7,45-7,54 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 120

20 Clorhidrato de N-metil-1-[5-fenil-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]metanamina

5-Fenil-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (180 mg) se disolvió en metanol (20 mL), una solución metanólica al 40% de metilamina (220 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (64 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:4→0:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 171 mg, 82%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 3,9, 5,0 Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 1,4, 3,9 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,4, 5,0 Hz), 9,10 (2H, br).

Ejemplo 121

35 Clorhidrato de N-metil-1-[2-metil-1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-illmetanamina

A una solución de 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (307 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadieron solución metanólica al 40% de metilamina (0,4 mL) y sulfato de magnesio anhidro (268 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (45 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. A la solución (5 mL) de la base libre obtenida en metanol se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo solution (2,0 mL) y la mezcla se agitó durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 85 mg, 23%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, brt, J = 5,1 Hz), 2,55 (3H, s), 3,86 (2H, brs), 6,48 (1H, s), 7,00-7,02 (1H, m), 7,05-7,06 (1H, m), 7,18-7,20 (1H, m), 7,35-7,44 (4H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 9,72 (2H, brs).

50 Ejemplo 122

Clorhidrato de 1-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución (20 mL) de 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,40 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (0,95 g) y cianoborhidruro de sodio (0,30 g) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 20 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:0→1:2) para dar base libre del compuesto del título en forma de un aceite (0,30 g). El aceite obtenido (0,30 g) se disolvió en acetato de etilo (6 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) se añadió. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,31 g, 92%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,44 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,16-7,30 (4H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 7,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 8,97 (2H, brs).

Ejemplo 123

Clorhidrato de N-etil-1-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metilamina

A una solución (15 mL) de 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,30 g) en metanol se añadieron etilamina (contenido aproximado del 70%, 0,17 g) y cianoborhidruro de sodio (0,16 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:0→1:2) para dar base libre del compuesto del título en forma de un aceite (0,095 g). El aceite obtenido (0,095 g) se disolvió en acetato de etilo (3 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0,082 g, 23%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,48 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,16-7,31 (4H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,58 (2H, t, J = 7, 8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7, 4 Hz), 8,94 (2H, brs).

Ejemplo 124

Clorhidrato de 1-[2,4-dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 2,4-dimetil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (585 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 121 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 140 mg, 22%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,90 (3H, s), 2,41 (3H, brs), 2,64 (3H, s), 3,92 (2H, brs), 7,07-7,10 (2H, m), 7,26-7,45 (7H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 9,62 (2H, brs).

Ejemplo 125

Clorhidrato de N-metil-1-[5-fenil-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando 5-fenil-1-(fenilsulfonil)-4-propil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,33 g), solución metanólica al 40% de metilamina (877 mg) y borhidruro de sodio (474 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 515 mg, 34%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,70 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,20-1,29 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 2,71 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,25-7,54 (8H, m), 7,96 (1H, s), 9,83 (2H, br).

Ejemplo 126

1-[4,5-Difenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

4,5-Difenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (202 mg) se disolvió en metanol (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (0,5 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (22 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 181 mg, 87%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,39 (1H, brs), 2,40 (3H, s), 3,61 (2H, s), 6,95-7,02 (4H, m), 7,08-7,19 (5H, m), 7,21-7,37 (5H, m), 7,46-7,52 (2H, m).

Ejemplo 127

Clorhidrato de 1-[2-cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

2-Cloro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (440 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (494 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (144 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:7→0:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 308 mg, 61%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,36-7,46 (5H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 8,97 (2H, br).

15 Ejemplo 128

Clorhidrato de 1-[2-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

2-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (110 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (130 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (38 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:7→0:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento 32 mg, 25%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, br), 3,88 (2H, br), 6,38 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,40-7,44 (3H, m), 7,58-7,67 (4H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 9,00 (2H, br).

Ejemplo 129

30 Clorhidrato de 1-[2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

2-Cloro-4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (140 mg) se disolvió en metanol (10 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (150 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (44 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:7→0:10) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 19 mg, 12%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,44 (3H, s), 3,97 (2H, s), 7,33-7,42 (2H, m), 7,48-7,51 (3H, m), 7,67-7,70 (4H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,94 (2H, br).

Ejemplo 130

Clorhidrato de 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

45 4-Fluoro-5-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (10 mg) se disolvió en metanol (5 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (236 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (12 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 1 mg, 9%).

MS(ESI+): 345 (M+H)

Ejemplo 131

Clorhidrato de N-metil-1-{2-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una solución (5 mL) de 2-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (245 mg) en metanol se añadió solución metanólica al 40% de metilamina (0,17 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió tetraborhidrato de sodio (82 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→acetato de etilo). El aceite incoloro obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se dejó reposar en un refrigerador a -20 °C durante 18 hr. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 42 mg, 15%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,31 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,41 (1H, s), 7,15-7,60 (9H, m), 8,92 (2H, br).

Ejemplo 132

Diclorhidrato de N-metil-1-[1-(2-metilpirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

1-[(2-Metil-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (148 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (10 mL), 2 mol/L de solución de metilamina-tetrahidrofurano (1,25 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (95 mg) en metanol (3,0 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (0,55 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,25 g) y agua (10 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1,5 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El producto de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar e compuesto N-Boc del compuesto del título. El compuesto N-Boc obtenido se disolvió en etanol (1 mL) y se añadió a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido (67 mg). El sólido se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 34 mg, 18%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,53 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,18-7,20 (2H, m), 7,38-7,47 (3H, m), 7,76-7,77 (1H, m), 8,59 (2H, s), 8,88 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 133

Clorhidrato de N-metil-1-{4-metil-[1-(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una solución (15 mL) de 4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,50 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (1,0 g) y cianoborhidruro de sodio (0,28 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:10:1) para dar base libre del compuesto del título. A una solución (10 mL) de la base libre obtenida en acetato de etilo se añadió a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL). La solución se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 208 mg, 36%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,77 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,96-6,99 (2H; m), 7,08 (1H, s), 7,20-7,21 (1H, m), 7,35-7,52 (5H, m), 7,73 (1H, s), 9,07 (2H, br).

Ejemplo 134

Clorhidrato de 1-[[1-(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución (3 mL) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (0,23 g) en tetrahidrofurano se añadió 2 mol/L de solución de metilamina-tetrahidrofurano (0,9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

5 durante 12 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (5 mL) de borhidruro de sodio (68 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano acetato de etilo = 9:1→0:1) para dar base libre del compuesto del título. A una solución (3 mL) de la base libre obtenida en acetato de etilo se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 172 mg, 48%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,78 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,98-7,01 (2H, m), 7,35-7,45 (7H, m), 7,74 (1H, s), 9,01 (2H, br).

Ejemplo 135

Diclorhidrato de N-metil-1-[2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

15 Usando 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (235 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9 para dar 1 equivalente de etanolato del compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 110 mg, 39%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,43-2,50 (6H, m), 3,44 (2H, dd, J = 7,2, 14,1 Hz), 3,91-3,94 (2H, m), 6,47 (1H, s), 7,21-7,43 (2H, m), 7,36-7,41 (3H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,827,88 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,87-8,93 (3H, m), 2H no detectado.

20 Ejemplo 136

Clorhidrato de 1-[4-cloro-2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

25 Usando 4-cloro-2-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (301 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (195 mg) y borhidruro de sodio (106 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 146 mg, 42%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 2,77 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,13-7,16 (2H, m), 7,32-7,45 (7H, m), 7,47-7,59 (1H, m), 9,73 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 137

Clorhidrato de 1-[5-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

30 Usando 5-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (553 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 134 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 425 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,79-0,85 (3H, m), 1,24-1,48 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 3,91 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,66-7,88 (5H, m), 8,91 (2H, br).

Ejemplo 138

35 Clorhidrato de 1-[5-ciclohexil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 5-ciclohexil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (424 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 134 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 321 mg, 49%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,10-1,35 (5H, m), 1,53-1,67 (5H, m), 2,48 (3H, s), 2,80-2,84 (1H, m), 3,90 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,65-7,70 (2H, m), 7,76-7,87 (3H, m), 9,00 (2H, br).

40 Ejemplo 139

Clorhidrato de 1-[5-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 5-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (247 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 134 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 175 mg, 59%).

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,22-0,27 (2H, m), 0,75-0,81 (2H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,09 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,66-7,91 (5H, m), 8,92 (2H, br).

Ejemplo 140

Clorhidrato de N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanamina

5 1-[[3-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (160 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (32 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL), a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en tetrahidrofurano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 150 mg, 83%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,49 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,34-7,46 (3H, m), 7,77-7,87 (4H, m), 8,25-8,29 (1H, m), 9,08 (2H, br).

Ejemplo 141

Clorhidrato de 1-(1-[[3-(etilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina

15 Usando 1-[[3-(etilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (348 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (201 mg) y borhidruro de sodio (109 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 250 mg, 64%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,61 (3H, s), 3,06 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,29-7,41 (3H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,87-7,89 (1H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 9,80 (2H, br).

Ejemplo 142

Clorhidrato de 1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

25 Usando 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (258 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (163 mg) y borhidruro de sodio (87 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 130 mg, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 2,55 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19-4,28 (4H, m), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,71-6,85 (3H, m), 7,17-7,35 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,82 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 143

30 Clorhidrato de 2-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzotrilo

Usando 2-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo (253 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (175 mg) y borhidruro de sodio (95 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 112 mg, 38%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 2,64 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,67 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,25-7,37 (3H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,84 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 144

Clorhidrato de 4-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzotrilo

40 Usando 4-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzotrilo (303 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (210 mg) y borhidruro de sodio (113 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 36 mg, 10%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 2,62 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,37-7,41 (1H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,90 (1H, br), 1H no detectado.

45 Ejemplo 145

2-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo

50 2-[(4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil]benzoato de metilo (664 mg) se disolvió en metanol (10 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (419 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (227 mg) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 1 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato

de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→0:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 472 mg, 68%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,18-7,35 (7H, m), 7,50-7,52 (2H, m).

Ejemplo 146

Clorhidrato de 2-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo

10 A una solución (1 mL) de 2-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo (105 mg) en acetato de etilo se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en 2-propanol y éter isopropílico. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 68 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,62 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,33 (6H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,82 (1H, br), 1H no detectado.

15 Ejemplo 147

3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo

Usando 3-([4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo (1,32 g), solución metanólica al 40% de metilamina (416 mg) y borhidruro de sodio (100 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo de referencia 145 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 668 mg, 49%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,91 (3H, s), 6,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,41 (7H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,97-7,98 (1H, m), 8,13-8,16 (1H, m), 1H no detectado.

Ejemplo 148

Clorhidrato de 3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo

25 Usando 3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoato de metilo (91 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 146 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 58 mg, 58%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,32-7,43 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,92-7,93 (1H, m), 8,13-8,17 (1H, m), 2H no detectado.

30 Ejemplo 149

Clorhidrato de 2-cloro-4-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzonitrilo

Usando 2-cloro-4-([4-formil-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzonitrilo (248 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (1,4 mL) y borhidruro de sodio (28,9 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 67,8 mg, 24%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,64 (3H, brs), 4,01 (2H, brs), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,31-7,36 (3H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,72 (1H, brs), 9,95 (2H, brs).

Ejemplo 150

Sal de ácido oxálico de [1-(1,3-benzotiazol-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmelanamina

40 Usando 1-(1,3-benzotiazol-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (247 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (0,7 mL) y borhidruro de sodio (31,3 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 126 para dar base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. A una solución (3 mL) de la base libre obtenida en etanol se añadió ácido oxálico (10 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta volverse uniforme. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 20,3 mg, 11%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,53 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,08-8,10 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,74 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,69 (1H, s), 3H no detectado.

Ejemplo 151

1-1-[(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 1-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-6il)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (114 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (0,3 mL) y borhidruro de sodio (10,8 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 126 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 76,3 mg, 65%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 3,36-3,40 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 3,59 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,24-7,41 (7H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 1H no detectado.

Ejemplo 152

Clorhidrato de 1-1-(1-benzotien-2-ilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

10 1-(1-Benzotien-2-ilsulfonyl)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (180 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (190 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (56 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:7 \rightarrow 0:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 126 mg, 61%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,49 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,34-7,62 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,77-7,78 (1H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,08-8,11 (1H, m), 9,23 (2H, br).

Ejemplo 153

Clorhidrato de N-metil-1-(1-[(4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il])metanamina

25 1-[(4-(Metilsulfonyl)fenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (60 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (120 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (30 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0 \rightarrow 7:3) y se disolvió en metanol (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 42 mg, 62%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,34-7,47 (3H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,03-8,08 (2H, m), 9,11 (2H, br).

35 Ejemplo 154

Sal de ácido 0,5 oxálico de 1-3-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl)fenil]etanona

40 1-[(3-Acetilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (200 mg) se disolvió en metanol (30 mL), clorhidrato de metilamina (192 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Triacetoxiborhidruro de sodio (360 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 hr. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0 \rightarrow 7:3) y se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Ácido oxálico (50 mg) se añadió y la mezcla se agitó durante 15 min. Los cristales cristalizados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 6,7 mg, 3%).

45 MS (ESI+): 369 (M+H)

Ejemplo 155

Clorhidrato de N-metil-1-1-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il])metanamina

50 1-[(3-Nitrofenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (750 mg) se disolvió en metanol (50 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (1,64 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (240 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (100 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa

saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida para dar una base libre del compuesto del título en forma de un producto crudo. Una parte (50 mg) de la base libre cruda obtenida se disolvió en metanol (10 mL), una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 43 mg, 5%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, t, J = 5,1 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,33-7,46 (3H, m), 7,80-8,01 (4H, m), 8,51-8,55 (1H, m), 9,21 (2H, br).

Ejemplo 156

10 Diclorhidrato de N-metil-1-[5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (230 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (10 mL), una solución de 2 mol/L (1 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (76 mg) en metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) y luego se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo = 97:3→0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) y etanol (5 mL) se añadieron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 85 mg, 29%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,97-4,00 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,14-7,16 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 8,47-8,48 (1H, m), 8,84-8,86 (1H, m), 9,08 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 157

Clorhidrato de 1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

30 1-[(6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (59 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (5 mL), una solución de 2 mol/L (0,25 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (19 mg) en metanol (2 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) para dar una base libre (48 mg) del compuesto del título. La base libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (2 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) se añadió y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 39 mg, 58%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,91-6,94 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,09-8,10 (1H, m), 8,91 (2H, br).

Ejemplo 158

Diclorhidrato de N-metil-1-[1-(4-metilaminopiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

45 Usando 1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 157 para dar el compuesto del título (rendimiento 58 mg, 47%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 6,39-6,42 (2H, m), 7,20-7,23 (3H, m), 7,35-7,43 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,82-7,85 (2H, m), 9,00 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 159

50 Diclorhidrato de N-metil-1-[1-(2-metilaminopiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

1-(2-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (173 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) una solución de 2 mol/L (1,25 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (2 mL) de borhidruro de sodio (76 mg) en

metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/acetato de etilo-metanol = 1:4) para dar una base libre del compuesto del título. Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió a una solución (3 mL) de la base libre obtenida en etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 126 mg, 59%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 2,77 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,95 (2H, m), 3,99 (2H, m), 4,80 (1H, br), 6,28-6,30 (1H, m), 6,41-6,47 (2H, m), 7,10-7,19 (3H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,25-8,27 (1H, m), 9,19 (2H, br).

10 Ejemplo 160

Clorhidrato de N-metil-1-[(2-metilaminopirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 157 para dar el compuesto del título (rendimiento 64 mg, 57%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 2,80-2,82 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,23-7,26 (2H, m), 7,39-7,43 (3H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,11-8,12 (1H, m), 8,48-8,52 (1H, m), 8,97 (2H, br).

15 Ejemplo 161

Clorhidrato de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

5-(2-Fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (550 mg) se disolvió en metanol (55 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (1,05 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (154 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (100 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 400 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,48 (3H, t, J = 5,5 Hz), 3,30 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,86-7,90 (4H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 9,31 (2H, br).

20 Ejemplo 162

30 Clorhidrato de 1-[1-[[3-(etilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(2-fluorofenil)1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 1-[[3-(etilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (181 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (100 mg) y borhidruro de sodio (54 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 107 mg, 53%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,49-2,51 (3H, m), 3,37 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,98 (2H, brs), 6,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,81-7,90 (4H, m), 8,24-8,28 (1H, m), 9,06 (2H, br).

35 Ejemplo 163

Clorhidrato de 2-[[2-(2-fluorofenil)-4-[(metilamino)metil]-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo

2-[[2-(2-Fluorofenil)-4-formil-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo (370 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (811 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (120 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en metanol (10 mL). 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 280 mg, 66%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,52 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03-7,18 (3H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 7,45-7,53 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 9,28 (2H, br).

Ejemplo 164

Clorhidrato de 4-[[2-(2-fluorofenil)-4-[(metilamino)metil]-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo

4-[[2-(2-Fluorofenil)-4-formil-1H-pirrol-1-il]sulfonil]benzonitrilo (385 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (844 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (124 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se purificó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→37:3) y se disolvió en metanol (10 mL). 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 274 mg, 62%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,05-8,09 (2H, m), 9,25 (2H, br).

15 Ejemplo 165

Clorhidrato de 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

5-(2-Fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (330 mg) se disolvió en metanol (33 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (370 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (108 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en metanol (5 mL). 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 266 mg, 70%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,51 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,01-7,30 (5H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,79-7,85 (2H, m), 9,28 (2H, br).

Ejemplo 166

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

5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,52 g) se disolvió en metanol (30 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (3,57 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (523 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 1,30 g). La base libre obtenida (750 mg) se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y una solución de ácido fumárico (278 mg) en metanol (3 mL) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 912 mg, 74%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07-7,13 (1H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 8,56-8,57 (1H, m), 8,87-8,89 (1H, m), 3H no detectado.

Ejemplo 167

Clorhidrato de N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]metanamina

1-[[3-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-[2(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (300 mg) se disolvió en metanol (30 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (510 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (75 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol =

1:0→7:3) y se disolvió en metanol (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 214 mg, 64%).

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,46-2,50 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,99-4,03 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,64-7,96 (7H, m), 8,32-8,35 (1H, m), 9,20 (2H, br).

Ejemplo 168

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metanamina

10 1-(Piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorornetil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (340 mg) se disolvió en metanol (34 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (695 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (102 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 288 mg, 69%).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47 (3H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,18-7,21 (1H, m), 7,63-7,81 (4H, m), 7,91-8,00 (2H, m), 8,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,90-8,92 (1H, m), 9,48-9,57 (2H, m), 1H no detectado.

Ejemplo 169

Clorhidrato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metanamina

25 5-(2-Metilfenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (250 mg) se disolvió en metanol (25 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (482 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (71 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se añadió a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 156 mg, 55%).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,82 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,29 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,83-6,85 (1H, m), 7,11-7,21 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,78-7,89 (4H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 9,31 (2H, br).

Ejemplo 170

Sal de ácido oxálico de N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-1-il]metanamina

40 1-(Fenilsulfonil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (78 mg) se disolvió en metanol (10 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (100 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (29 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en acetato de etilo (10 mL). A la solución se añadió ácido oxálico (50 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min. Los cristales cristalizados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 47 mg, 45%).

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,55 (3H, S), 4,02 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,74-7,91 (5H, m), 8,44-8,46 (1H, m).

Ejemplo 171

50 Diclorhidrato de 1-{1-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

1-[(3,4-Difluorofenil)sulfonil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg) se disolvió en metanol (20 mL), solución metanólica al 40% de metilamina (112 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (33 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L

de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) y se disolvió en metanol (5 mL).
 5 Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en un disolvente mixto (1:10) de metanol-tetrahidrofurano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 89 mg, 71%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,53 (3H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,56-7,58 (1H, m), 7,73-7,94 (4H, m), 8,09-8,15 (1H, m), 8,48-8,50 (1H, m), 9,22 (2H, br).

10 Ejemplo 172

Clorhidrato de 1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilsulfonil)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (295 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (179 mg) y borhidruro de sodio (87 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 159 mg, 48%).
 15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 1,90 (3H, s), 2,65 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,20-4,29 (4H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 6,84-6,88 (2H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,28-7,40 (3H, m), 7,72 (1H, s), 9,79 (2H, br).

Ejemplo 173

Clorhidrato de 1-[1-(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

20 Usando 1-[1-(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (330 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (199 mg) y borhidruro de sodio (97 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 201 mg, 54%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 1,90 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,82-6,89 (3H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,15-7,30 (3H, m), 7,78 (1H, s), 9,79 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 174

Clorhidrato de 1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

30 Usando 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (391 mg), solución metanólica al 40% de metilamina (233 mg) y borhidruro de sodio (126 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 9. La recristalización en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 194 mg, 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 1,90 (3H, s), 2,64 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,20-4,28 (4H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 6,84-6,88 (2H, m), 7,047,07 (2H, m), 7,19-7,40 (3H, m), 7,71 (1H, m), 9,75 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 175

35 Clorhidrato de 1-(1-[[3-(Metilsulfonil)fenil]sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 4-metil-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (191 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 134 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 159 mg, 74%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,78 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,99-7,03 (2H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,75-7,88 (4H, m), 8,24-8,29 (1H, m), 8,92 (2H, br).

Ejemplo 176

Clorhidrato de N-metil-1-{4-metil-5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

Usando 4-metil-5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (290 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en la síntesis del Ejemplo 134 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 208 mg, 62%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,79 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,98-7,04 (3H, m), 7,35-7,43 (3H, m), 7,69-7,73 (2H, m), 7,73-7,90 (1H, m), 8,93 (2H, br).

Ejemplo 177

Diclorhidrato de N-metil-1-[4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-illmetanamina

Usando 4-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 157 para dar el compuesto del título (rendimiento 110 mg, 50%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,79 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,96-4,00 (2H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,36-7,43 (3H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,79-7,82 (2H, m), 8,43-8,44 (1H, m), 8,84-8,86 (1H, m), 9,13 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 178

Clorhidrato de N-metil-1-[4-metil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-illmetanamina

10 4-Metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (262 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) una solución de 2 mol/L (1,0 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (5 mL) de borhidruro de sodio (76 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0 \rightarrow 1:1) y luego se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo = 9:1 \rightarrow 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. El producto precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 141 mg, 47%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,79 (3H, s), 2,59 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,88-6,90 (2H, m), 7,27-7,45 (4H, m), 7,71-7,74 (2H, m), 7,95-7,99 (1H, m), 8,68-8,70 (1H, m), 8,88 (2H, br).

25 Ejemplo 179

Diclorhidrato de 1-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

30 1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (294 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), una solución de 2 mol/L (1,0 mL) de metilamina en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se calentó hasta 40 °C y la mezcla luego se agitó durante 4 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (5 mL) de borhidruro de sodio (76 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 0:1) para dar una base libre del compuesto del título. A una solución (3 mL) de la base libre obtenida en acetato de etilo se añadió a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y el producto precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 196 mg, 53%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,79 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,60 (3H, m), 3,45 (3H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 4,86 (1H, br), 6,99-7,01 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,32-7,39 (3H, m), 7,59 (1H, s), 8,96 (2H, br).

40 Ejemplo 180

Clorhidrato de 1-{1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Usando 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (378 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 179 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 238 mg, 55%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,67 (3H, s), 1,79 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,97-6,99 (2H, m), 7,33-7,41 (3H, m), 7,73 (1H, s), 8,90 (2H, br).

Ejemplo 181

Clorhidrato de 1-{1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

50 Usando 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (295 mg), se obtuvo una base libre (297 mg) del compuesto de Ejemplo 180 en forma de un aceite. El aceite obtenido se disolvió en tolueno (10 mL) y metanol (10 mL), paladio sobre carbón al 10% (50% con contenido de agua, 30 mg) y solución al 20% de etóxido de sodio-etanol (309 mg) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a

temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetato de etilo (5 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y el producto precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 221 mg, 72%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,80 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,59 (3H, m), 3,63 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,35-7,40 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,87 (2H, br).

Ejemplo 182

Trifluoroacetato de 1-{1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 10 A una solución (1 mL) de 1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (27,7 mg) en tetrahidrofurano se añadió una solución de 2 mol/L (0,1 mL) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (1 mL) de borhidruro de sodio (7,6 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo (97:3)→0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo solo) y se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 12,1 mg, 33%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,80 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,05-7,07 (2H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,62 (2H, br).

- 20 Ejemplo 183

Clorhidrato de [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 25 A una solución de 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (382 mg) en metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se añadió solución metanólica al 40% de metilamina (1,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (51 mg) y la mezcla luego se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar una base libre del compuesto del título (rendimiento 342 mg). A una solución de la base libre obtenida (336 mg) en etanol (5 mL) se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (5,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 197 mg, 46%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,76 (3H, s), 2,59 (3H, t, J = 5,4 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,4 Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,51-7,64 (2H, m), 7,82-7,86 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,80-8,89 (3H, m).

Ejemplo 184

Sal de ácido 0,5 oxálico de N-metil-[2-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-piridil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

- 40 A una solución de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3piridil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (276 mg) en metanol (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron solución metanólica al 40% de metilamina (1,0 mL) y sulfato de magnesio anhidro (270 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (43 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó 309 solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. A una solución (4 mL) de la base libre obtenida en etanol se añadió una solución (2 mL) de ácido oxálico (18 mg) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 103 mg, 59%).

- 50 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,28 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,64 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,40-7,46 (3H, m), 7,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,75 (2H, m), 8,45 (1H, t, J = 0,9 Hz), 8,54-8,57 (1H, m), 2H no detectado.

Ejemplo 185

Sal de ácido oxálico de N-metil-(2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

A una solución de 2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (386 mg) en metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadieron solución metanólica al 40% de metilamina (1,5 mL) y sulfato de magnesio anhidro (319 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. A la mezcla de reacción se añadió borhidruro de sodio (62 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. A una solución (4 mL) de la base libre obtenida en etanol se añadió una solución (2 mL) de ácido oxálico (29 mg) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 59,6 mg, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,46 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,45-7,48 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 3H no detectado.

15 Ejemplo 186

Clorhidrato de N-metil-1-[4-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

A una solución (10 mL) de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-5(3-tienil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (549 mg) en tetrahidrofurano se añadió una solución de 2 mol/L (1,7 mL) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución (10 mL) de borhidruro de sodio (126 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:04:1) para dar una base libre del compuesto del título. A una solución (10 mL) de la base libre obtenida en acetato de etilo se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. El producto precipitado se recolectó por filtración y se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 400 mg, 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,81 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,83-6,85 (1H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 9,01 (2H, br).

30 Ejemplo 187

Clorhidrato de 1-[5-fenil-1-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Bajo una atmósfera de argón, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 15-corona-5 (0,30 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 15 min. 4 [(Trifluorometil)sulfonil]cloruro de bencensulfonilo (432 mg) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 4:1) para dar 5-fenil-1-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (191 mg) en forma de un sólido anaranjado. El 5-fenil-1-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (191 mg) obtenido se sometió a una operación similar a la síntesis de Ejemplo 179 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 86 mg, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,08-7,10 (2H, m), 7,31-7,44 (3H, m), 7,75-7,81 (3H, m), 8,26-8,29 (2H, m), 8,89 (2H, br).

45 Ejemplo 188

Clorhidrato de 1-[5-fenil-1-((3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 3-[(trifluorometil)sulfonil]cloruro de bencensulfonilo, se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 187 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 90 mg, 28%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,33-7,45 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,01-8,05 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m), 8,15-8,52 (1H, m), 8,91 (2H, br).

50 Ejemplo 189

Clorhidrato de 1-[5-(2-Fluorofenil)-1-((3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (189 mg) y 3-[(trifluorometil)sulfonil]cloruro de bencensulfonilo (432

mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 187 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 78 mg, 15%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,10-7,25 (3H, m), 7,51-7,60 (1H, m), 7,85 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,06-8,11 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,54-8,56 (1H, m), 8,91 (2H, br).

5 Ejemplo 190

Clorhidrato de N-metil-1-[4-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Una solución (20 mL) de 4-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (920 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, a 1,5 mol/L de solución toluénica (6,3 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 30 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (25 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución (20 mL) del residuo en acetonitrilo se enfrió hasta 0 °C, perrutenato de tetra-n-propilamonio (110 mg) N-óxido de N-metilmorfolina (554 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (2,0 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar 4-metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído en forma de un aceite marrón (rendimiento 461 mg, 55%). 4-Metil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)1H-pirrol-3-carbaldehído (460 mg) se disolvió en metanol (25 mL) y cloruro de metilamonio (952 mg) y cianoborhidruro de sodio (266 mg) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 196 mg, 37%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,78 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,95-7,10 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,30-7,65 (6H, m), 7,70-7,90 (2H, m), 8,91 (2H, br).

Ejemplo 191

30 Clorhidrato de 1-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Una solución (15 mL) de 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (700 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78 °C, 1,5 mol/L de solución toluénica (4,3 mL) de hidruro de diisobutilaluminio se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a -78 °C durante 30 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una solución (20 mL) del residuo en acetonitrilo se enfrió hasta 0 °C, perrutenato de tetra-n-propilamonio (76 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (377 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano acetato de etilo = 9:1→2:1) para dar 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído como un sólido marrón (rendimiento 565 mg, 88%). 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (560 mg) se disolvió en 10 metanol (25 mL) y cloruro de metilamonio (1,05 g) y cianoborhidruro de sodio (294 mg) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,5 mL) se añadió. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 154 mg, 24%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,77 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,30-7,60 (6H, m), 7,65-7,80 (2H, m), 8,99 (2H, br).

Ejemplo 192

5-({4-[(Metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)pirimidin-2-amina

55 A una solución (4 mL) de 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (139 mg) en tetrahidrofurano se añadió una solución de 0,5 mol/L en oxano (4 mL) de amoníaco se añadió. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hr, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de tetrahidrofurano (5 mL), 2 mol/L de solución de tetrahidrofurano (0,75 mL) de metilamina se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución (2 mL) de borhidruro de sodio (38 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo = 9:1 → >0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales se lavaron con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 23 mg, 17%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, s), 3,52 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,26-7,40 (6H, m), 7,94 (2H, br), 8,00 (2H, s), 1H no detectado.

Ejemplo 193

Diclorhidrato de l-[(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (242 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió hasta -78 °C, 1,5 mol/L de solución toluénica (2,0 mL) de diisobutilaluminio se añadió con agitación. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr y la temperatura se elevó hasta -20 °C durante 1 hr. Agua (30 mL) se añadió, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min y la temperatura se elevó hasta 0 °C durante 10 min. El acetato de etilo (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 20 min. El producto de reacción gelado se filtró a través de celite, y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 2,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (5 20 mL). 2 mol/L en solución de tetrahidrofurano (0,6 mL) de metilamina se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (45 mg) en metanol (2 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), bicarbonato de di-terc-butilo (0,22 g), hidrógeno-carbonato de sodio (84 mg) 30 y agua (5 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1 → 0:1) para dar N-Boc compuesto del título. El compuesto de N-Boc obtenido se disolvió en etanol (1 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento 8,5 mg, 3%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 4,02-4,05 (2H, m), 6,49 (1H, s), 7,16-7,19 (2H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,92-7,99 (2H, m), 8,29-8,30 (1H, m), 8,97 (2H, br), 9,23-9,24 (1H, m), 1H no detectado.

Ejemplo 194

Fumarato de N-metil-1-[1-(piridazin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1-(piridazin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (567 mg) en tetrahidrofurano (16 mL) se enfrió hasta -78 °C y a 1,5 mol/L de solución toluénica (6,4 mL) de diisobutilaluminio se añadió con agitación. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta -20 °C durante 1 hr. Agua (75 mL) se añadió, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min y la temperatura se elevó hasta 0 °C durante 10 min. El acetato de etilo (75 mL) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 5,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (15 mL). 2 mol/L de solución de tetrahidrofurano (1,5 mL) de metilamina se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borhidruro de sodio (66 mg) en metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo = 9:1→0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una base libre (59 mg) del compuesto del título. La base libre obtenida (59 mg) se disolvió en metanol (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) y ácido fumárico (21 mg) se añadió. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en acetato de etilo-metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 41 mg, 6%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,09-7,12 (2H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,80-7,83 (1H, m), 7,91-7,96 (1H, m), 9,48-9,50 (1H, m), 3H no detectado.

Ejemplo 195

20 Clorhidrato de N,N-dimetil-1-[5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

A una solución (10 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (140 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 66 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-5 (361 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de bencensulfonilo (217 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar 5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído en forma de un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en metanol (20 mL), 2 mol/L de solución en tetrahidrofurano (4,1 mL) de dimetilamina se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (93 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con a solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 4:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 200 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,67 (6H, s), 4,12 (2H, s), 6,48 (1H, br), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,43 (5H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,58-7,73 (1H, m), 7,80 (1H, br).

Ejemplo 196

40 Clorhidrato de N,N-dimetil-1-[5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

A una solución (10 mL) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 47 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. 15-corona-S (257 mg) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Cloruro de (3-tienil)sulfonilo (160 mg) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hr. Salmuera saturada se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→3:2) para dar 5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído en forma de un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en metanol (10 mL), 2 mol/L de solución en tetrahidrofurano (2,1 mL) de dimetilamina se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Borhidruro de sodio (47 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 1 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con a solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 4:1) y se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 70 mg, 45%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,67 (6H, s), 4,12 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,02 (1H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 7,33-7,44 (3H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,99-8,00 (1H, m), 10,84 (1H, br).

Ejemplo 197

Diclorhidrato de N,N-dimetil-1-(5-fenil-1-(3-piridinsulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanamina

5 5-Fenil-1-(3-piridinsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (230 mg) se disolvió en diclorometano (20 mL), trietilamina (0,52 mL), clorhidrato de dimetilamina (302 mg), triacetoxiborhidruro de sodio (1,06 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) para dar una base libre del compuesto del título. La base libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (3 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 ml) y etanol (2 mL) se añadieron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 138 mg, 45%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,67-2,69 (6H, m), 4,12-4,14 (2H, m), 6,54 (1H, s), 7,16-7,18 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,64-7,84 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,84-8,86 (1H, m), 10,50 (1H, br).

Ejemplo 198

15 Clorhidrato de 1-[4-etil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando {[4-etil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (589 mg), se lleva a cabo un procedimiento en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento 149 mg, 30%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,25 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,71 (3H, brs), 4,09 (2H, brs), 6,97-7,00 (2H, m), 7,25-7,45 (7H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,93 (1H, s), 9,92 (2H, brs).

Ejemplo 199

Clorhidrato de 1-[4-isopropil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

25 Usando {[4-isopropil-5-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (218 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 57 mg, 30%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,96 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 2,83 (3H, s), 4,18 (2H, s), 6,92-6,96 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,54 (3H, m), 8,02 (1H, s), 10,2 (1H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 200

Clorhidrato de 2-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoico

30 Ácido 2-([4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoico (256 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 3 hr, la mezcla de reacción se homogeneizó con metanol, carbón activado se añadió y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo. El cristal obtenido se recrystalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo y etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 110 mg, 50%).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,49-2,55 (3H, m), 4,01 (2H, br), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66-7,77 (2H, m), 9,15 (2H, br).

Ejemplo 201

40 Clorhidrato de ácido 3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoico

Usando ácido 3-([4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzoico (105 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 200 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 58 mg, 58%).

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50-2,51 (3H, m), 3,99 (2H, brs), 6,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,32-7,42 (3H, m), 7,64-7,66 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,81 (1H, s), 8,19-8,22 (1H, m), 8,95 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 202

Clorhidrato de 3-([4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il]sulfonil)benzamida

Usando [(1-[(3-(aminocarbonil)fenil]sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (193 mg), se llevó

a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 95 mg, 57%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,49-2,51 (3H, m), 3,98 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,32-7,47 (4H, m), 7,57-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,94 (1H, s), 8,14-8,21 (2H, m), 9,00 (2H, br).

5 Ejemplo 203

Clorhidrato de N-ciclopropil-3-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzamida

Usando {[1-({3-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 42 mg, 30%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,57-0,74 (4H, m), 2,48 (3H, brs), 2,80-2,88 (1H, m), 3,97 (2H, brs), 6,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,32-7,48 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,12 (2H, br).

Ejemplo 204

Clorhidrato de N-metil-3-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzamida

15 Usando metil[1-({3 [(metilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (157 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 59 mg, 43%).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,48-2,52 (3H, m), 2,78 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,97 (2H, brs), 6,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,31-7,47 (4H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,91-7,92 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,75 (1H, q, J = 4,5 Hz), 9,07 (2H, br).

Ejemplo 205

Clorhidrato de N,N-dimetil-3-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzamida

25 Usando {[1-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (168 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 80 mg, 55%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,49-2,51 (3H, m), 2,77 (3H, brs), 2,97 (3H, brs), 3,97 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,32-7,47 (5H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 9,02 (2H, br).

Ejemplo 206

Clorhidrato de N-metil-1-(1-{{3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil}sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanamina

30 Usando metil[1-{{3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil}sulfonil}-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (164 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 95 mg, 66%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 3,26 (2H, br), 3,50-3,80 (6H, m), 3,96 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,24-7,40 (5H, m), 7,48-7,49 (1H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 2H no detectado.

35 Ejemplo 207

2-[3-{{4-[(Metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil}fenil]propan-2-ol

40 A una solución de [1-(5-fenil-1-{{3-(1-metilhidroxietil)fenil}sulfonil}-1H-pirrol-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (334 mg) en etanol (4 mL) se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, la solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 203 mg, 76%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,44 (6H, s), 2,44 (3H, s), 3,59 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,23-7,37 (8H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 2H no detectado.

Ejemplo 208

Clorhidrato de 2-fluoro-4-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)benzoniitrilo

Usando ({1-[(4-ciano-3-fluorofenil)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)carbamato de terc-butilo (54,7 mg) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 6,9 mg, 14%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,65 (3H, brs), 4,01 (2H, brs), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15-7,17 (3H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,40-7,43 (1H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,93 (2H, brs).

Ejemplo 209

Clorhidrato de N-metil-1-(5-fenil-1-[[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metanamina

- 10 A una solución (10 mL) de metil[[5-fenil-1-[[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (52 mg) en metanol se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 42 mg, 86%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,45 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,14 (1H, s), 7,27-7,37 (3H, m), 7,55 (1H, dd, J = 1,1, 10,0 Hz), 7,72-7,81 (2H, m), 8,08 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,98 (2H, brs).

Ejemplo 210

Sal de ácido 0,5 oxálico de 2-({4-[(metilamino)metil]-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-1-il}sulfonil)benzoniitrilo

- 20 Usando {[2-cianofenil]sulfonil-5-(3-piridil)1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (178 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 30 para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. A una solución (4 mL) de la base libre obtenida en etanol se añadió una solución (2 mL) de ácido oxálico (10 mg) en etanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 49 mg, 32%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,40 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,73-7,79 (1H, m), 7,86-7,92 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,55-8,57 (1H, m), 2H no detectado.

Ejemplo 211

Clorhidrato de N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il)metanamina

- 30 Usando metil[(1-[[3(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (302 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 46 mg, 18%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,50 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,98-7,00 (1H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,77-7,87 (4H, m), 8,25-8,28 (1H, m), 9,00 (2H, brs).

Ejemplo 212

- 35 Diclorhidrato de N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-3-il)metanamina

Usando metil[(1-[[3(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (300 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 85 mg, 42%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,46 (3H, t, J = 5,4 Hz), 3,30 (3H, s), 3,99 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,67 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66-7,70 (1H, m), 7,78 (1H, brs), 7,86-7,95 (4H, m), 8,28-8,32 (1H, m), 8,52 (1H, brs), 8,75-8,76 (1H, m), 9,31 (2H, brs).

Ejemplo 213

Clorhidrato de 1-[1-(2-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 45 A una solución (3 mL) de {[1-(2-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (70 mg) en acetato de etilo se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 29 mg, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,56 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,48 (1H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,25-7,36 (4H, m), 7,66-7,69 (1H,

m), 7,83 (1H, s), 8,60-8,62 (1H, m), 8,79 (2H, br).

Ejemplo 214

Fumarato de N-metil-1-[1-(5-metil-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

- 5 A una solución (5 mL) de {[1-(6-cloro-5-metil-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (237 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidrazina (160 mg) con agitación a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 3 hr, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1,0 g) se añadió, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min.
- 10 El producto de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar N-Boc-compuesto (129 mg) del compuesto del título. El compuesto de N-Boc obtenido se disolvió en etanol (2 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hr, el disolvente se evaporó a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (93 mg) se disolvió en metanol (3 mL) y ácido fumárico (29 mg) se añadió. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 91 mg, 40%).
- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,75 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,15-7,17 (2H, m), 7,36-7,45 (4H, m), 7,58 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,68 (1H, s), 3H no detectado.

Ejemplo 215

Clorhidrato de 5-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)piridin-2-ol

- 25 {[1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (175 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), 8 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (3,8 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→0:1) para dar una base libre del compuesto del título. A una solución (1 mL) de la base libre obtenida en etanol se añadió a 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 hr, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 40 mg, 27%).
- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,97-4,01 (2H, m), 6,32-6,36 (1H, m), 6,47 (1H, s), 7,20-7,23 (4H, m), 7,37-7,48 (3H, m), 7,66 (1H, s), 8,94 (2H, br), 12,35 (1H, br).

Ejemplo 216

Clorhidrato de 5-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)piridin-2-carbonitrilo

- 40 Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de terc-butilo {[1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de (100 mg), cianuro de zinc (II) (51 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (50 mg) y N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 100 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar compuesto de N-Boc del compuesto del título. El compuesto de N-Boc obtenido se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 57 mg, 68%).
- 45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,15-7,17 (2H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,04-8,07 (1H, m), 8,22-8,24 (1H, m), 8,61-8,62 (1H, m), 9,03 (2H, br).

Ejemplo 217

- 50 Diclorhidrato de N-metil-1-[1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

{[1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de de terc-butilo (113 mg, 0,26 mmol) se disolvió en etanol (2 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 40 mg, 38%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50-2,53 (6H, m), 3,97-3,99 (2H, m), 6,46 (1H, s), 7,16-7,18 (2H, m), 7,38-7,44 (4H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,98 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 218

Clorhidrato de N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

- 5 Usando {[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (182 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 217 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 64 mg, 41%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, s), 3,98 (2H, brs), 6,57 (1H, brs), 7,00 (1H, brd, J = 4,5 Hz), 7,16 (1H, brs), 7,26-7,31 (2H, m), 7,70 (2H, brs), 8,61 (1H, brs), 8,73 (1H, brs), 9,86 (2H, brs).

10 Ejemplo 219

Diclorhidrato de 1-[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 15 {[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (293 mg) se disolvió en diclorometano (1 mL), ácido trifluoroacético (1 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a una solución acuosa al 6% de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. La base libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 mL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 110 mg, 40%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47-2,51 (3H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,52-6,53 (1H, m), 7,15-7,26 (4H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,79-7,85 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85-8,87 (1H, m), 9,22 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 220

- 25 Diclorhidrato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando metil[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (210 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 67 mg, 34%).

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,80 (3H, s), 2,49-2,53 (3H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13-7,22 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,80-7,85 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88-8,90 (1H, m), 9,27 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 221

Diclorhidrato de 1-[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

- 35 Usando {[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (216 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 81 mg, 40%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,80 (3H, s), 2,49-2,51 (3H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 6,98-7,12 (2H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,81-7,88 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,89-8,91 (1H, m), 9,29 (2H, br), 1H no detectado.

40 Ejemplo 222

Diclorhidrato de N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Usando metil[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butilo (200 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 125 mg, 67%).

- 45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,71 (3H, s), 2,49-2,51 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,79-7,86 (2H, m), 8,50-8,51 (1H, m), 8,87-8,89 (1H, m), 9,30 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 223

Clorhidrato de 3-[4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]benzotrilo

Usando {[5-(3-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (298 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 132 mg, 52%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,48-2,51 (3H, m), 3,98 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,65 (4H, m), 7,85-7,95 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88-8,90 (1H, m), 9,25 (2H, br).

Ejemplo 224

Diclorhidrato de 1-[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

10 Usando {[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (171 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 74 mg, 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, br), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (1H, br), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,84-7,93 (2H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,89-8,91 (1H, m), 9,23 (2H, br).

Ejemplo 225

15 Diclorhidrato de 1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando {[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (110 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristal incoloro (rendimiento 58 mg, 56%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,48-2,51 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,28-7,36 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,86-7,95 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89-8,91 (1H, m), 9,31 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 226

Clorhidrato de 1-[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

25 Usando {[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (105 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 39 mg, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,50-2,51 (3H, m), 3,99 (2H, brs), 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,27-7,44 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,86 (1H, br), 7,94-7,97 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,90-8,92 (1H, m), 9,08 (2H, m).

Ejemplo 227

30 Diclorhidrato de 1-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Usando {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (103 mg), se llevó a cabo un procedimiento como en el Ejemplo 219 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 32 mg, 33%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,47-2,52 (3H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,10 (1H, br), 6,64 (1H, brs), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,36 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,62-7,67 (1H, m), 7,88 (1H, brs), 7,95-7,98 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,33 (2H, br).

Ejemplo 228

Clorhidrato de 1-[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

40 {[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (280 mg) se disolvió en acetato de etilo (3 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (6 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a solución acuosa al 6% de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo-hexano = 1:1 \rightarrow 9:1) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. La base libre obtenida se disolvió en acetato de etilo. Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y hexano y se recrystalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 84 mg, 35%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,49-2,51 (3H, m), 3,97 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,27-7,33 (1H, m),

7,40-7,47 (1H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,80-7,87 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,86-8,88 (1H, m), 9,06 (2H, br).

Ejemplo 229

Clorhidrato de N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-il]metanamina

5 {[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (170 mg), ácido pirimidin-5-ilborónico (123 mg), carbonato de sodio (147 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (46 mg) se añadió a 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 hr. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:3) para dar N-Boc compuesto de el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en metanol (20 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se recolectó por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (rendimiento 42 mg, 290).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,62 (2H, s), 9,18 (2H, br), 9,23 (1H, s).

Ejemplo 230

Diclorhidrato de N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metanamina de terc-butilo

20 {[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de (170 mg), ácido piridin-3-ilborónico (244 mg), carbonato de sodio (294 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (92 mg) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 hr. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:3) para dar el compuesto N-Boc del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en metanol (20 mL), 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano y se recolectó por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (rendimiento 77 mg, 49%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47 (3H, t, J = 5,5 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,45-7,58 (4H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,95-7,98 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 1,3, 5,3 Hz), 9,34 (2H, br).

Ejemplo 231

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

35 Una suspensión de {1-[5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (369 mg), ácido (2-fluorofenil)borónico (234 mg), carbonato de sodio (265 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (48,9 mg) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y agua (7,5 mL) se agitó a 105 °C durante 12 hr. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:4) para dar compuesto N-Boc del compuesto del título. Esto se disolvió en etanol (5 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: acetato de etilo) y luego se purificó por HPLC (ODS, 0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de agua-0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo = 9:1→0,1% de ácido trifluoroacético con contenido de acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una base libre del compuesto del título (rendimiento 65 mg). La base libre (62 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 mL), una solución de ácido fumárico (17 mg) en metanol (2 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 25 mg, 7%).

55 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,75 (2H, s), 6,46 (3H, s), 7,20-7,28 (3H, s), 7,44-7,52 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,88-7,92 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88-8,90 (1H, m), 3H no detectado.

Ejemplo 232

Trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-N-({1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)etanamina

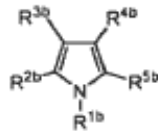
5 Una solución (15 mL) de 2,2,2-trifluoro-N-({1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)acetamida (300 mg) en tetrahidrofurano se enfrió a 0 °C, 1 mol/L de solución en tetrahidrofurano de borano (2,84 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr y luego a 50 °C durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→2:1) y el aceite obtenido se purificó por HPLC preparativa. El producto purificado se concentró a presión reducida y los cristales precipitados durante el proceso se recolectaron por filtración. Los cristales se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 70 mg, 20%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,35 (3H, s), 3,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02 (2H, s), 4,80 (2H, br), 6,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,40 (9H, m), 7,50 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Las estructuras de los compuestos descritos en los Ejemplos se muestran en la Tabla 25 - Tabla 33.

15

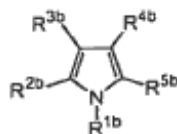
Tabla 25



Ej. N.º	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	sal por adición :
117			H	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
118			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
119			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
120			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
121			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
122			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
123			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
124			Me	CH ₂ NHMe	Me	HCl
125			n-Pr	CH ₂ NHMe	Me	HCl
126				CH ₂ NHMe	H	-
127			H	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
128			H	CH ₂ NHMe	F	HCl
129			F	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
130			F	CH ₂ NHMe	H	HCl
131			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
132			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
133			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
134			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl

continúa en la Tabla 26

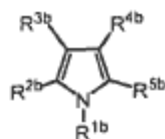
Tabla 26



Ej. N.º	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	sal por adición
135			H	CH ₂ NHMe	Me	2HCl
136			Cl	CH ₂ NHMe	Me	HCl
137		n-Bu	H	CH ₂ NHMe	H	HCl
138			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
139			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
140			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
141			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
142			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
143			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
144			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
145/146			H	CH ₂ NHMe	H	-/ HCl
147/148			H	CH ₂ NHMe	H	-/ HCl
149			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
150			H	CH ₂ NHMe	H	(COOH) ₂
151			H	CH ₂ NHMe	H	-
152			H	CH ₂ NHMe	H	HCl

continúa en la Tabla 27

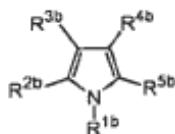
Tabla 27



Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	sal por adición
153			H	CH_2NHMe	H	HCl
154			H	CH_2NHMe	H	$0.5(COOH)_2$
155			H	CH_2NHMe	H	HCl
156			H	CH_2NHMe	H	2HCl
157			H	CH_2NHMe	H	HCl
158			H	CH_2NHMe	H	2HCl
159			H	CH_2NHMe	H	2HCl
160			H	CH_2NHMe	H	HCl
161			H	CH_2NHMe	H	HCl
162			H	CH_2NHMe	H	HCl
163			H	CH_2NHMe	H	HCl
164			H	CH_2NHMe	H	HCl
165			H	CH_2NHMe	H	HCl

continúa en la Tabla 28

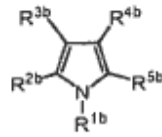
Tabla 28



Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	sal por adición :
166			H	CH_2NHMe	H	
167			H	CH_2NHMe	H	HCl
168			H	CH_2NHMe	H	2HCl
169			H	CH_2NHMe	H	HCl
170			H	CH_2NHMe	H	$(COOH)_2$
171			H	CH_2NHMe	H	2HCl
172			Me	CH_2NHMe	H	HCl
173			Me	CH_2NHMe	H	HCl
174			Me	CH_2NHMe	H	HCl
175			Me	CH_2NHMe	H	HCl
176			Me	CH_2NHMe	H	HCl
177			Me	CH_2NHMe	H	2HCl

continúa en la Tabla 29

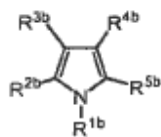
Tabla 29



Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	sal por adición
178			Me	CH_2NHMe	H	HCl
179			Me	CH_2NHMe	H	2HCl
180			Me	CH_2NHMe	H	HCl
181			Me	CH_2NHMe	H	HCl
182			Me	CH_2NHMe	H	CF_3COOH
183			Me	CH_2NHMe	H	HCl
184			H	CH_2NHMe	Me	$0.5(\text{COOH})_2$
185			H	CH_2NHMe	Me	$(\text{COOH})_2$
186			Me	CH_2NHMe	H	HCl
187			H	CH_2NHMe	H	HCl
188			H	CH_2NHMe	H	HCl
189			H	CH_2NHMe	H	HCl

continúa en la Tabla 30

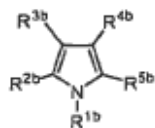
Tabla 30



Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	sal por adición
190			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
191			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
192			H	CH ₂ NHMe	H	-
193			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
194			H	CH ₂ NHMe	H	
195			H	CH ₂ NMe ₂	H	HCl
196			H	CH ₂ NMe ₂	H	HCl
197			H	CH ₂ NMe ₂	H	2HCl
198			Et	CH ₂ NHMe	H	HCl
199			i-Pr	CH ₂ NHMe	H	HCl
200			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
201			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
202			H	CH ₂ NHMe	H	HCl

continúa en la Tabla 31

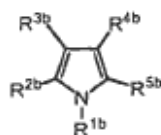
Tabla 31



Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	sal por adición
203			H	CH_2NHMe	H	HCl
204			H	CH_2NHMe	H	HCl
205			H	CH_2NHMe	H	HCl
206			H	CH_2NHMe	H	HCl
207			H	CH_2NHMe	H	-
208			H	CH_2NHMe	H	HCl
209			H	CH_2NHMe	H	HCl
210			H	CH_2NHMe	H	$0.5(\text{COOH})_2$
211			H	CH_2NHMe	H	HCl
212			H	CH_2NHMe	H	2HCl
213			H	CH_2NHMe	H	HCl
214			H	CH_2NHMe	H	

continúa en la Tabla 32

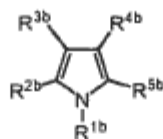
Tabla 32



Ej. N.º	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	sal por adición
215			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
216			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
217			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
218			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
219			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
220			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
221			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
222			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
223			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
224			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
225			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
226			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
227			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl

continúa en la Tabla 33

Tabla 33



Ej. N.º	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	sal por adición
228			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
229			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
230			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
231			H	CH ₂ NHMe	Me	
232			H	CH ₂ NHCH ₂ CF ₃	H	CF ₃ COOH

Ejemplo experimental 1

Ensayo de la actividad inhibitoria de adenosina trifosfatasa de potasio protónica (H⁺, K⁺-ATPasa)

- 5 De acuerdo con el método [Biochem. Biophys. Acta., 728, 31 (1983)] de Wallmark et al., se preparó una fracción microsomal de membrana mucosa gástrica de estómago de cerdo. Primero, se retiró el estómago, se lavó con agua corriente, se sumergió en 3 mol/L de salmuera y la superficie de la membrana mucosa se limpió con una toalla de papel. La membrana mucosa gástrica se desprendió, se picó y se homogeneizó en una solución de 0,25 mol/L de sacarosa (pH 6,8) con 1 mmol/L de EDTA y 10 mmol/L de tris-ácido clorhídrico usando un politrón (Kinematica). El
- 10 homogenato obtenido se centrifugó a 20.000 x g durante 30 min y el sobrenadante se centrifugó a 100.000 x g durante 90 min. El precipitado se suspendió en 0,25 mol/L de solución de sacarosa, se superpuso en una solución de 0,25 mol/L de sacarosa que contenía 7,5% de Ficoll y se centrifugó a 100.000 x g durante 5 hr. La fracción que contenía la interfase entre ambas capas se recuperó y se lavó por centrifugación con 0,25 mol/L de solución de sacarosa. La fracción microsomal obtenida se usó como un producto estándar de adenosina trifosfatasa de potasio protónica. A 40 µL de 50 mmol/L de tampón de HEPES-tris (5 mmol/L de cloruro de magnesio, 10 mmol/L de cloruro de potasio, 10 µmol/L de valinomicina, pH = 6,5) con 2,5 µg/mL (en base a la concentración de proteína) de producto estándar enzimático se añadió un compuesto de ensayo (5 µL) disuelto en una solución acuosa al 10% de dimetilsulfóxido y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 min. La reacción enzimática se inició por adición de
- 15 de 2 mmol/L de solución salina de adenosina trifosfato tris (50 mmol/L de tampón de HEPES-tris (5 mmol/L de cloruro de magnesio, pH 6,5)). La reacción enzimática se llevó a cabo a 37 °C durante 20 min y se añadieron 15 µL de una solución de color verde malaquita (0,12% de solución verde malaquita en ácido sulfúrico (2,5 mol/L), 7,5% de molibdato de amonio y 11% de Tween en una relación de 100:25:2) se añadió para neutralizar la reacción. Tras dejar reposar a temperatura ambiente durante 15 min, el producto de reacción resultante de fósforo inorgánico con verde malaquita se determinó colorimétricamente a una longitud de onda de 610 nm. Además, la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en la solución de reacción libre de cloruro de potasio se midió de la misma manera, que se sustrajo de la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en presencia de cloruro de potasio para determinar la actividad de la adenosina trifosfatasa de potasio protónica. La tasa de inhibición (%) se determinó a partir del valor de la actividad del control y los valores de la actividad de diversas concentraciones del compuesto de ensayo y se determinó la concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) de la adenosina trifosfatasa de potasio protónica. Los
- 25 resultados se muestran en las Tablas 34 y 35.
- 30

Tabla 34

Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ (μM)
7	0,091
11	0,051
12	0,71

Tabla 35

Ejemplo N.º	Actividad inhibidora de la H ⁺ /K ⁺ -ATPasa (IC ₅₀ , nM)
30	4,2
43	51
140	78
152	33
157	13
161	62
165	9,0
166	22
204	86
220	36
225	8,9

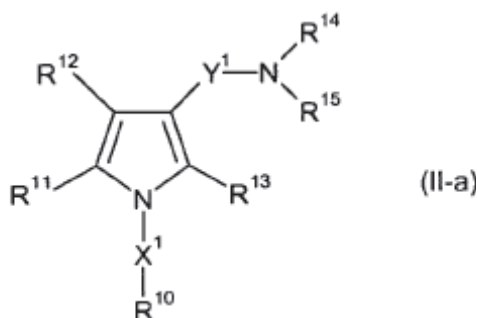
A partir de los resultados de las Tablas 34 y 35, queda claro que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una actividad inhibidora H⁺/K⁺-ATPasa superior.

5 Aplicabilidad industrial

Si bien los compuestos de la invención muestran un efecto inhibitor superior de la bomba de protones, pueden proporcionar un agente farmacéutico clínicamente útil para la prevención y/o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer gástrico, linfoma MALT de estómago, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroides o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; un agente erradicador de *Helicobacter pylori*; un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo. Si bien los compuestos de la invención muestran baja toxicidad y son superiores en la solubilidad en agua, cinética in vivo y expresión de eficacia, son de utilidad como un producto farmacéutico. Más aún, si bien los compuestos son estables incluso en condiciones ácidas, que permite una administración oral del compuesto como un comprimido convencional sin formulación de una preparación recubierta entérica. Esto tiene como consecuencia que la preparación del comprimido puede ser más pequeña, que es ventajoso porque es ingerida con mayor facilidad por pacientes que tienen dificultad para tragar, en particular personas mayores y niños. Además, si bien un efecto de liberación sostenida lograda por las preparaciones recubiertas entéricas está ausente, la expresión de una acción supresora de la secreción de ácido gástrico es rápida y el alivio de los síntomas como el dolor es rápido.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (II-a)



en donde

5 X^1 es $-SO_2-$,

Y^1 es $-CH_2-$,

R^{10} es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R^{11} es

(i) un átomo de hidrógeno,

10 (ii) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) ciano, (3) amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-6} o acetilo, (4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (6) fenoxi, (7) alquilio C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (8) acetilo y (9) aminocarbonilo,

15 (iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} , (iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

20 (vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} , (vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{2-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} .

25 R^{12} y R^{13} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro (siempre que R^{12} y R^{13} no sean simultáneamente átomos de hidrógeno) y

30 R^{14} y R^{15} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , en donde el grupo hidrocarbonado de "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R^{10} , R^{12} o R^{13} se define como un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-7} , un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16} ; y cuando el grupo hidrocarbonado es un alquilo, un alqueno o un alquino, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C_{6-14} -oxi, (7) aralquil C_{7-16} -oxi, (8) mercapto, (9) alquil C_{1-6} -tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C_{6-14} -tio, (11) aralquil C_{7-16} -tio, (12) amino, (13) mono-alquil C_{1-6} -amino, (14) mono-aril C_{6-14} -amino, (15) mono-aralquil C_{7-16} -amino, (16) di-alquil C_{1-6} -amino, (17) di-aril C_{6-14} -amino, (18) di-aralquil C_{7-16} -amino, (19) formilo, (20) alquil C_{1-6} -carbonilo, (21) aril C_{6-14} -carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (24) aril C_{6-14} -oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo, (28) di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, (29) aril C_{6-14} -carbamoilo, (30) alquil C_{1-6} -sulfonilo, (31) aril C_{6-14} -sulfonilo, (32) alquil C_{1-6} -sulfino, (33) aril C_{6-14} -sulfino, (34) formilamino, (35) alquil C_{1-6} -carbonilamino, (36) aril C_{6-14} -carbonilamino, (37) alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, (38) alquil C_{1-6} -sulfonilamino, (39) aril C_{6-14} -sulfonilamino, (40) alquil C_{1-6} -carboniloxi, (41) aril C_{6-14} -carboniloxi, (42) alcoxi C_{1-6} -carboniloxi, (43) mono-alquil C_{1-6} -carbamoiloxi, (44) di-alquil C_{1-6} -carbamoiloxi, (45) aril C_{6-14} -carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un

átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi y (49) cicloalquilo C₃₋₇;

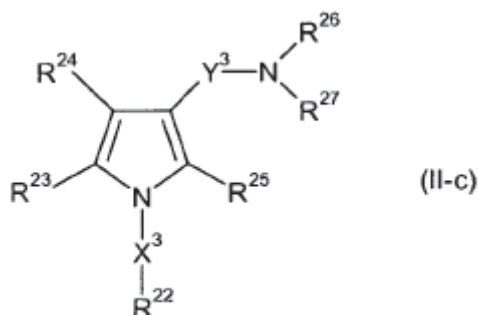
5 y cuando el grupo hidrocarbonado es un cicloalquilo, un arilo o un aralquilo, el grupo hidrocarbonado está
 5 opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4)
 hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8)
 mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-
 10 tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil
 C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-
 carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo,
 (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo
 que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-
 15 sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino,
 (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42)
 alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi,
 (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y
 20 un átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y
 un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de
 carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo
 de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3
 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de
 halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10
 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un
 átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;

25 en donde el grupo heterocíclico de "un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹⁰ es un grupo
 heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un
 átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8
 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un
 átomo de azufre y un anillo benceno o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos
 30 seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de
 halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril
 C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno,
 35 (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15)
 mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo,
 (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-
 carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29)
 aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-
 40 sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-
 carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil
 C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-
 alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que
 45 opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos
 seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico
 aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos
 seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49)
 cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51)
 un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-
 50 cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de
 carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un
 átomo de oxígeno;

o una de sus sales.

2. Un compuesto representado por la fórmula (II-c)



en donde

X^3 es un $-SO_2-$,

Y^3 es un grupo metileno ($-CH_2-$),

5 R^{22} es (i) un grupo alquilo,

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C_{6-14} -oxi, (7) aralquilo C_{7-16} -oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C_{1-6} -tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C_{6-14} -tio, (11) aralquilo C_{7-16} -tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C_{1-6} -amino, (14) mono-aril C_{6-14} -amino, (15) mono-aralquilo C_{7-16} -amino, (16) di-alquilo C_{1-6} -amino, (17) di-aril C_{6-14} -amino, (18) di-aralquilo C_{7-16} -amino, (19) formilo, (20) alquilo C_{1-6} -carbonilo, (21) aril C_{6-14} -carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (24) aril C_{6-14} -oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (28) di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (29) aril C_{6-14} -carbamoilo, (30) alquilo C_{1-6} -sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C_{6-14} -sulfonilo, (32) alquilo C_{1-6} -sulfinilo, (33) aril C_{6-14} -sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquilo C_{1-6} -carbonilamino, (36) aril C_{6-14} -carbonilamino, (37) alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, (38) alquilo C_{1-6} -sulfonilamino, (39) aril C_{6-14} -sulfonilamino, (40) alquilo C_{1-6} -carboniloxi, (41) aril C_{6-14} -carboniloxi, (42) alcoxi C_{1-6} -carboniloxi, (43) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, (44) di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, (45) aril C_{6-14} -carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C_{1-3} -dioxi, (49) cicloalquilo C_{3-7} , (50) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C_{2-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C_{2-6} , (53) mono-cicloalquilo C_{3-7} -carbamoilo y (54) heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno o

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C_{6-14} -oxi, (7) aralquilo C_{7-16} -oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C_{1-6} -tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C_{6-14} -tio, (11) aralquilo C_{7-16} -tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C_{1-6} -amino, (14) mono-aril C_{6-14} -amino, (15) mono-7-16 aralquilamino, (16) di-alquilo C_{1-6} -amino, (17) di-aril C_{6-14} -amino, (18) di-aralquilo C_{7-16} -amino, (19) formilo, (20) alquilo C_{1-6} -carbonilo, (21) aril C_{6-14} -carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (24) aril C_{6-14} -oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (28) di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (29) aril C_{6-14} -carbamoilo, (30) alquilo C_{1-6} -sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C_{6-14} -sulfonilo, (32) alquilo C_{1-6} -sulfinilo, (33) aril C_{6-14} -sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquilo C_{1-6} -carbonilamino, (36) aril C_{6-14} -carbonilamino, (37) alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, (38) alquilo C_{1-6} -sulfonilamino, (39) aril C_{6-14} -sulfonilamino, (40) alquilo C_{1-6} -carboniloxi, (41) aril C_{6-14} -carboniloxi, (42) alcoxi C_{1-6} -carboniloxi, (43) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, (44) di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, (45) aril C_{6-14} -carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C_{1-3} -dioxi, (49) cicloalquilo C_{3-7} , (50) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C_{2-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C_{2-6} , (53) mono-cicloalquilo C_{3-7} -carbamoilo y (54) heterocicli-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

R^{23} es

(i) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de

halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₂₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-C₁₋₆ alquil-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(ii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iii) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iv) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de

halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(v) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) C₆₋₁₄-arilsulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(vi) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno o

(vii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un

átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfonilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

R²⁴ y R²⁵ son cada uno un átomo de hidrógeno,

R²⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

R²⁷ es un grupo metilo,

o una de sus sales.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto está seleccionado de

N-metil-1-[1-(fenilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-[5-fenil-1-(3-tienilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina,

N-metil-1-(1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[[3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina,

1-[5-(2-fluorofenil)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina y

N-metil-3-((4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il)sulfonil)benzamida

o una de sus sales.

4 1-[1-(1-Benzotien-2-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

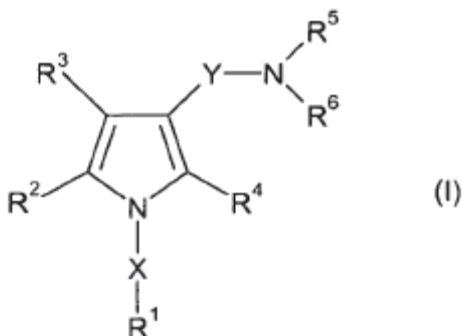
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para usar en la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para usar como un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

7. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para la inhibición de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente

antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para usar como un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

9. Un compuesto representado por la fórmula (I)



5

en donde

X es $-\text{SO}_2-$,

Y es $-\text{CH}_2-$,

R^1 es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

10 R^2 es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) ciano, (3) amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 seleccionados de C_{1-6} alquilo y acetilo, (4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (6) fenoxi, (7) alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos, (8) acetilo y (9) aminocarbonilo,

15

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

20

(v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

25

(vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} o (viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) alcoxi C_{1-6} y (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido,

30

(iii) un grupo 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C_{6-14} -oxi, (7) aralquilo C_{7-16} -oxi, (8) mercapto, (9) 1-6 alquiltio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C_{6-14} -tio, (11) aralquilo C_{7-16} -tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C_{1-6} -amino, (14) mono-aril C_{6-14} -amino, (15) mono-aralquilo C_{7-16} -amino, (16) di-alquilo C_{1-6} -amino, (17) di-aril C_{6-14} -amino, (18) di-aralquilo C_{7-16} -amino, (19) formilo, (20) alquilo C_{1-6} -carbonilo, (21) aril C_{6-14} -carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C_{1-6} -carbonilo, (24) aril C_{6-14} -oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (28) di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, (29) aril C_{6-14} -carbamoilo, (30) alquilo C_{1-6} -sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C_{6-14} -sulfonilo, (32) alquilo C_{1-6} -sulfinilo, (33) aril C_{6-14} -sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquilo C_{1-6} -carbonilamino, (36) aril C_{6-14} -carbonilamino, (37) alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, (38) alquilo C_{1-6} -sulfonilamino, (39) aril C_{6-14} -sulfonilamino, (40)

35

alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxil, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(iv) un grupo 2- o 3-benzo[b]tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxil, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) C₇₋₁₆ aralquilitio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxil, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(v) un grupo 2- o 3-furilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxil, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxil, (51) un grupo alquenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquinilo C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(vi) un grupo 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxil, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40)

alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(vii) un grupo 3- o 4-pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(viii) un grupo 2-, 4- o 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquil C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquil C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquil C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquil C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquil C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquil C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquil C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquil C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquil C₁₋₆-sulfinilo, (33) aril C₆₋₁₄-sulfinilo, (34) formilamino, (35) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquil C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquil C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxi, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquil C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterocicliil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(ix) un grupo acilo,

(x) un átomo de halógeno,

(xi) un grupo ciano o

(xii) un grupo nitro y

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,

en donde el grupo hidrocarbonado de "un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R¹, R³ o R⁴, se

define como un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆;

y cuando el grupo hidrocarbonado es un alquilo, un alqueno o un alquino, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquilo C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-C₁₋₆ alquilo-carbamoiloxi, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo y (49) cicloalquilo C₃₋₇;

y cuando el grupo hidrocarbonado es un cicloalquilo, un arilo o un aralquilo, el grupo hidrocarbonado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) aralquilo C₇₋₁₆-oxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51) un grupo alqueno C₂₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alquino C₂₋₆, (53) mono-cicloalquilo C₃₋₇-carbamoilo y (54) heterociclo-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;

en donde el grupo heterocíclico de "un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ es un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un grupo formado por condensación de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo benceno o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5) alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (6) aril C₆₋₁₄-oxi, (7) 7-16 aralquiloxi, (8) mercapto, (9) alquilo C₁₋₆-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (10) aril C₆₋₁₄-tio, (11) aralquilo C₇₋₁₆-tio, (12) amino, (13) mono-alquilo C₁₋₆-amino, (14) mono-aril C₆₋₁₄-amino, (15) mono-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (16) di-alquilo C₁₋₆-amino, (17) di-aril C₆₋₁₄-amino, (18) di-aralquilo C₇₋₁₆-amino, (19) formilo, (20) alquilo C₁₋₆-carbonilo, (21) aril C₆₋₁₄-carbonilo, (22) carboxilo, (23) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (24) aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo, (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (28) di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, (29) aril C₆₋₁₄-carbamoilo, (30) alquilo C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (31) aril C₆₋₁₄-sulfonilo, (32) alquilo C₁₋₆-sulfino, (33) aril C₆₋₁₄-sulfino, (34) formilamino, (35) alquilo C₁₋₆-carbonilamino, (36) aril C₆₋₁₄-carbonilamino, (37) alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, (38) alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, (39) aril C₆₋₁₄-sulfonilamino, (40) alquilo C₁₋₆-carboniloxi, (41) aril C₆₋₁₄-carboniloxi, (42) alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, (43) mono-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, (44) di-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, (45) aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi, (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno y átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen C₁₋₃-dioxo, (49) cicloalquilo C₃₋₇, (50) un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, (51)

un grupo alqueno C_{2-6} que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, (52) un grupo alqueno C_{2-6} , (53) monocicloalquilo C_{3-7} -carbamoilo y (54) heterocicloalquilo-carbamoilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para usar en un método de inhibición de la secreción de ácido gástrico.

10. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la inhibición de la secreción de ácido gástrico se usa para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático)) libre de esofagitis, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT de estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide o hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés posoperatorio; o para la inhibición de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.