



No. 11-036583-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:58

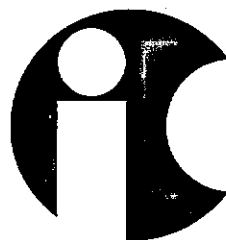
Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 232

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

División de Nuevas Creaciones

D.P

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-36583

54. TÍTULO

COMPUESTO DE PIRROL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUX CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón Domicilio: Osaka, Japón	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---------------------------------	--	--

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
---	---	---

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Haruyuki NISHIDA c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón 3. Ikuo FUJIMORI c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón	2. Yasuyoshi ARIKAWA c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón
-----------------------------------	---	--

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/PJ2009/065279</u> Fecha: <u>26/08/2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/024451 A1</u> Fecha: <u>04 de marzo de 2010</u>
----------------------	---

6 Título (54)	<u>COMPUESTOS DE PIRROL</u>
-------------------------	------------------------------------

7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 401/014</u>
--	---------------------

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>JP</u> <u>JP</u>	<u>27 de agosto de 2008</u> <u>17 de octubre de 2008</u>	<u>2008-218851</u> <u>2008-269099</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-0023151**Fecha: 14 de marzo de 2011****Comprobante de pago No.: 11-0021102****Fecha: 08 de marzo de 2011****Comprobante de pago No.: 11-0023107****Fecha: 14 de marzo de 2011****Comprobante de pago No.: 11-0025934****Fecha: 23 de marzo de 2011****Comprobante de pago No.: 11-0025935****Fecha: 23 de marzo de 2011****Comprobante de pago No.: 11-0025936****Fecha: 23 de marzo de 2011**

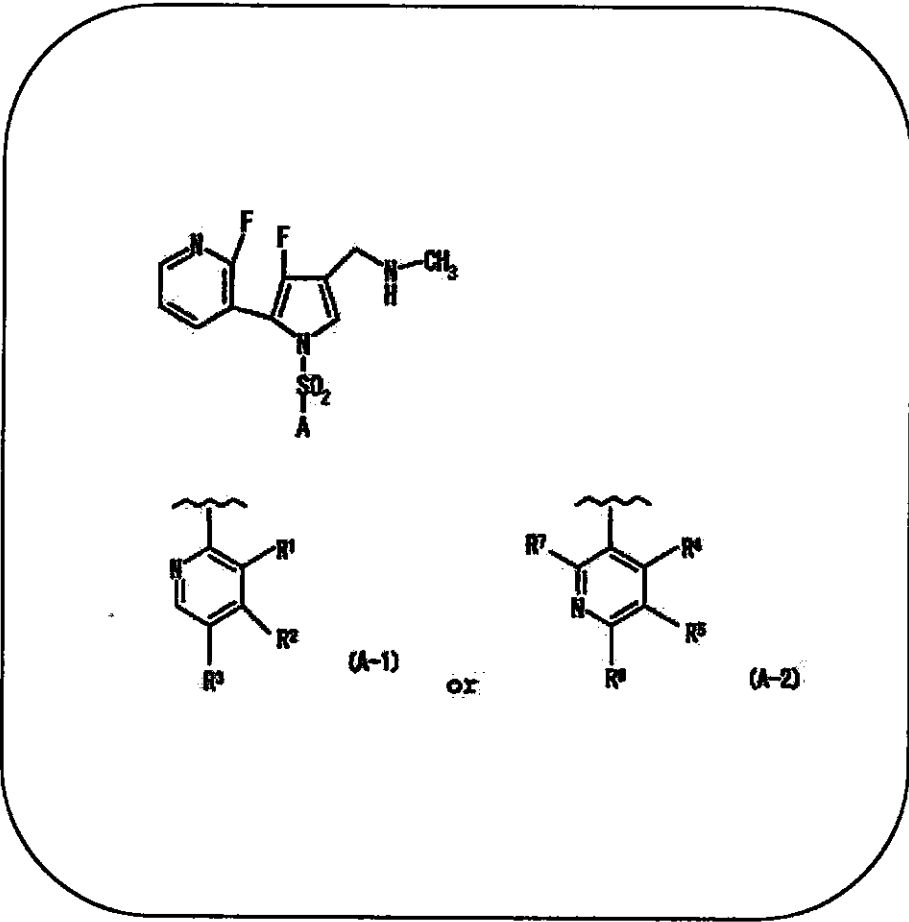
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$135.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/024451 A1

Descripción:

Páginas 95 en el idioma original

Páginas 100 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

FE

14656
0808C

C

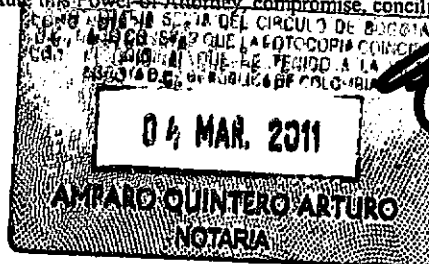
Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

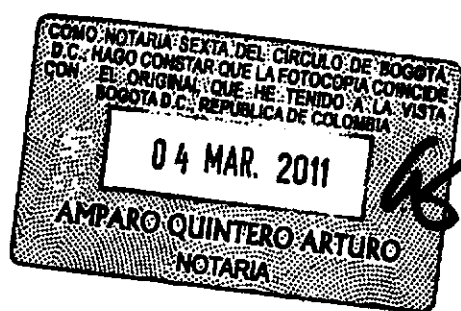
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit





promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

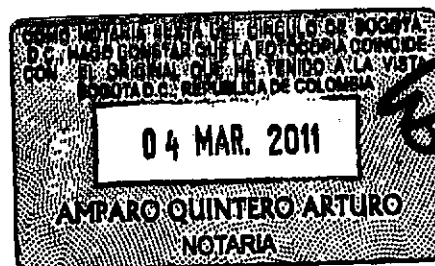
Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer

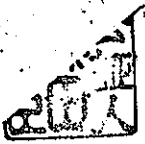




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



7

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

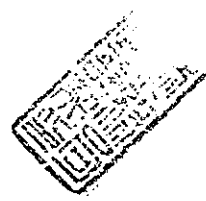
Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



大阪法務局所属 公証人役場

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

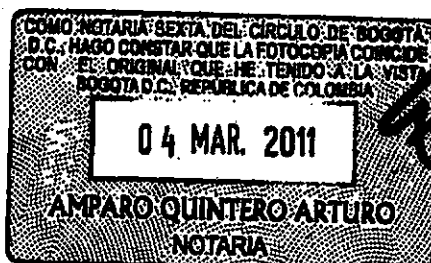
9. Seal/stamp:

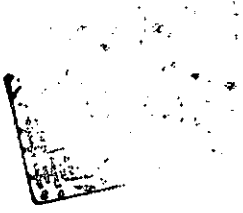


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





BOGOTÁ, NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.E. REPÚBLICA DE COLOMBIA

04 MAR. 2011

ANTHONY QUINTERO ARTURO
NOTARIA

9



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

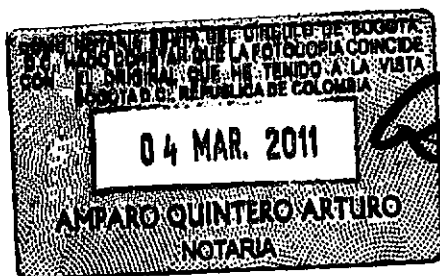
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

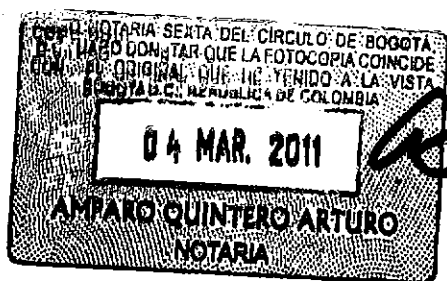
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣







THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 0009149



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY
1-1-1, NISHIMURA-CHO, NAKA-KU, OSAKA 585, JAPAN
TEL: 06-6221-1111 FAX: 06-6221-1112

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

2005 FEB -4 A 2:33

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 FEB -4 A 2:33
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

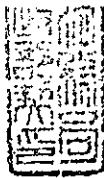
El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

5749
RECIBE EN EL
SEMPEÑO
INDICADAS
04 MAR 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏

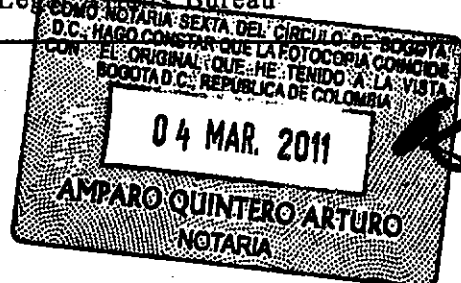


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



(2)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Director Ejecutivo

Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004



10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por

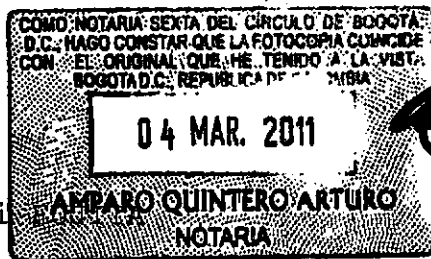
Kiyoomi

3. actuando en calidad de

Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de

Kiyoomi FUJITA, Notario Público



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

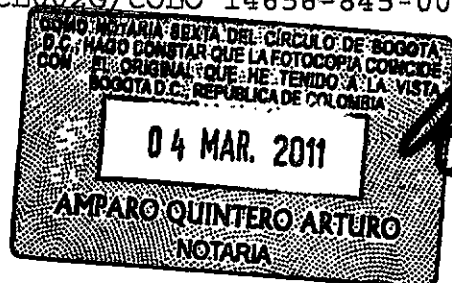
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S), *Vicente Ferrer*

Dora

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

1003
HFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Vicente Ferrer
APARECE EN EL
DESEMPEÑO
ES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

GRUPO CREDITICIO OLIMPIA

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

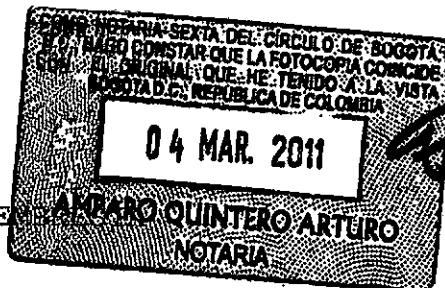
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

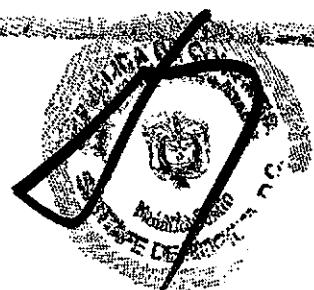
Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE Diego Leonor Dorado

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

uccs

OFICINA DE LEGALIZACIONES

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Leonor Dorado

CRÉDITO

DOCUMENTOS

LAS FUNCIONES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

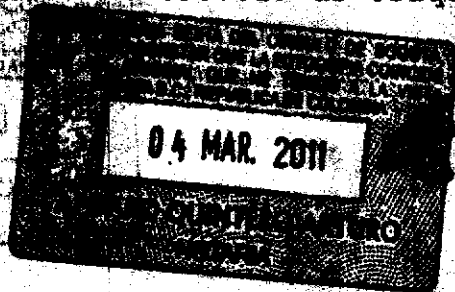
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

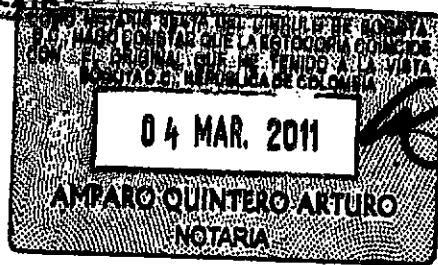
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
[Firma]
[Firma]
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es claro.
En constancia se firma esta diligencia.

*Guillermina
Luz Clemencia Botero*



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 March 2010 (04.03.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/024451 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2009/065279

(22) International Filing Date:
26 August 2009 (26.08.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2008-218851 27 August 2008 (27.08.2008) JP
2008-269099 17 October 2008 (17.10.2008) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKE-
DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
[JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NISHIDA, Haruyuki
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COM-
PANY LIMITED, 17-85, Jusohomnachi 2-chome, Yo-
dogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).
ARIKAWA, Yasuyoshi [JP/US]; c/o Takeda San Diego,
Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, California,
92121 (US). FUJIMORI, Ikuro [JP/JP]; c/o TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Ju-
sohomnachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka,
5328686 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei
Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

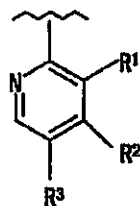
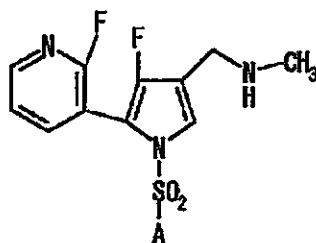
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

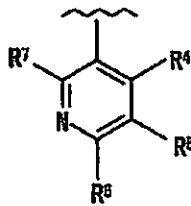
- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: PYRROLE COMPOUNDS



(A-1)

or



(A-2)

(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by the formula: wherein A is pyridyl group having at least one substituent wherein R¹, R² and R³ are each a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen, R⁴ and R⁵ are each a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen, R⁶ is a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen, and R⁷ is a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a salt thereof, or a pharmaceutical composition containing the same.

22
18

DESCRIPTION
PYRROLE COMPOUNDS

TECHNICAL FIELD

[0001]

5 The present invention relates to pyrrole compounds having an acid secretion suppressive activity.

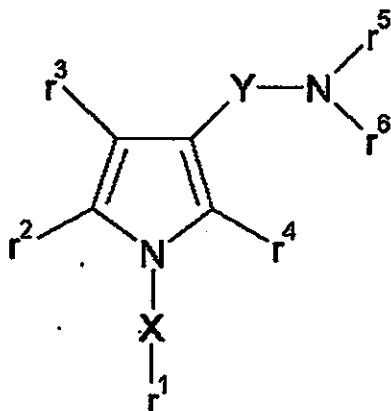
[0002]

(BACKGROUND OF THE INVENTION)

Proton pump inhibitors represented by omeprazole, which
10 suppress gastric acid secretion for the treatment of peptic ulcer, reflux esophagitis and the like, have been widely used in clinical situations. However, the existing proton pump inhibitors are associated with problems in terms of effect and side effects. To be specific, since the existing proton pump
15 inhibitors are unstable under acidic conditions, they are often formulated as enteric preparations, in which case several hours are required before onset of action, and about 5 days to exhibit maximum efficacy by consecutive administration. In addition, since the existing proton pump inhibitors show
20 variable treatment effects due to metabolic enzyme polymorphism and drug interaction with medicaments such as diazepam and the like, an improvement has been desired.

As pyrrole compounds having a proton pump inhibitory action, patent reference 1 describes a compound represented by
25 the formula:

[0003]

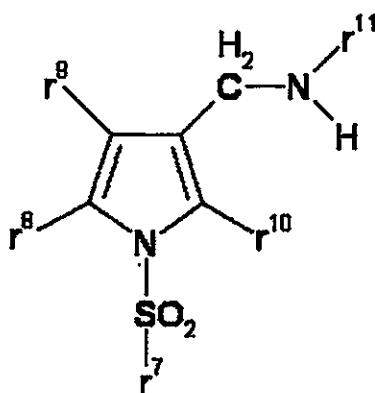


[0004]

23
19

wherein X and Y are the same or different and each is a bond or a spacer having 1 to 20 atoms in the main chain, r^1 is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group, r^2 , r^3 and r^4 are the same or different and each is a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted thienyl group, an optionally substituted benzo[b]thienyl group, an optionally substituted furyl group, an optionally substituted pyridyl group, an optionally substituted pyrazolyl group, an optionally substituted pyrimidinyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and r^5 and r^6 are the same or different and each is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group. In addition, as a pyrrole compound having a proton pump inhibitory activity, patent document 2 describes a compound represented by the formula

[0005]



[0006]

wherein r^7 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally fused with a benzene ring or heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally fused with a benzene ring or heterocycle optionally has substituent(s), r^8 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group, r^9 and r^{10} are the same or different and each is a hydrogen atom or one of r^9 and r^{10} is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl

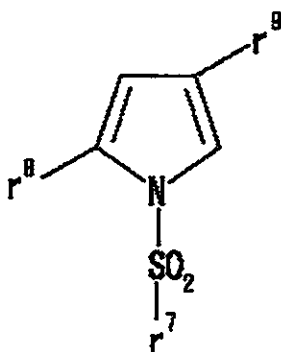
27
20

group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and r^{11} is an alkyl group, and the like.

[0007]

Furthermore, as a therapeutic drug for neoplastic
5 diseases or autoimmune diseases, patent reference 3 describes a compound represented by the formula:

[0008]



[0009]

10 wherein r^7 is aryl, aralkyl, heteroaryl or the like, r^8 is aryl, heteroaryl or the like, and r^9 is aryl, heteroaryl, optionally substituted aminomethyl or the like.

CITATION LIST

PATENT LITERATURE

15 [0010]

Patent reference 1: WO 2006/036024

Patent reference 2: WO 2007/026916

Patent reference 3: WO 2004/103968

SUMMARY OF THE INVENTION

20 PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION

[0011]

A medicament that effectively suppresses gastric acid secretion as known proton pump inhibitors, which is improved in instability under acidic conditions, dispersion of effects
25 due to metabolic enzyme polymorphism and drug interaction, which are problems of known proton pump inhibitors, is expected to show more superior treatment effect on peptic ulcer, reflux esophagitis and the like. As the situation stands, however, a proton pump inhibitor capable of

28
21

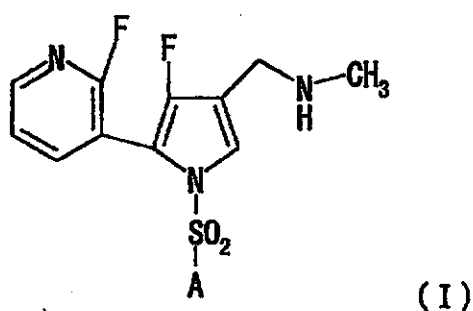
sufficiently satisfying these requirements has not been found.
It is therefore an object of the present invention to provide
a compound having a superior acid secretion suppressive effect
(particularly, proton pump inhibitory effect), which has been
5 improved in these problems.

MEANS OF SOLVING THE PROBLEMS

[0012]

The present inventors have conducted various studies and
found that a compound represented by the formula (I):

10 [0013]



[0014]

wherein the symbols are to be defined below, or a salt thereof
[hereinafter to be sometimes abbreviated as compound (I)]

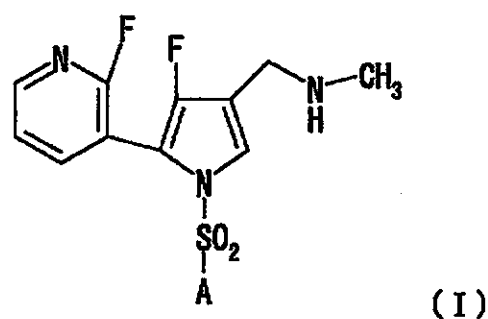
15 unexpectedly has a very strong proton pump inhibitory effect,
and is fully satisfactory as a medicament, which resulted in
the completion of the present invention.

[0015]

Accordingly, the present invention relates to the
20 following.

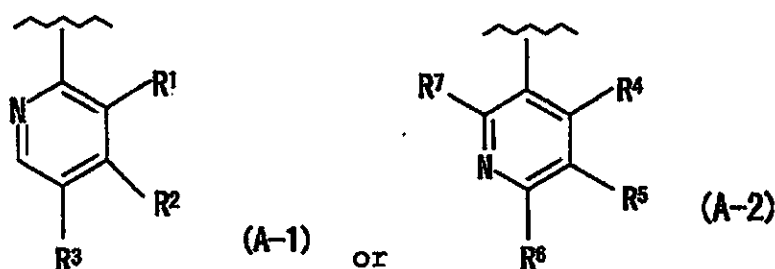
[1] A compound represented by the formula (I)

[0016]



[0017]

wherein A is a pyridyl group having at least one substituent;
[0018]



[0019]

5 wherein R¹, R² and R³ are each a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen, R⁴ and R⁶ are each a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen, R⁵ is a hydrogen atom, a
10 halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen, and R⁷ is a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen, or a salt thereof,

[2] the compound of the above-mentioned [1], wherein A is
15 represented by the formula (A-1) wherein R¹ and R³ are both hydrogen atoms, R² is a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen, or a salt thereof,

[3] the compound of the above-mentioned [2], wherein R² is a C₁₋₆
20 alkyl group or a C₁₋₆ alkoxy group, or a salt thereof,

[4] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof,

[5] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt
25 thereof,

[6] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof,

30 [7] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-

27
23

3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof,

[8] 1-[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof,

[9] a prodrug of the compound of the above-mentioned [1] or a salt thereof,

[10] a pharmaceutical composition comprising the compound of the above-mentioned [1] or a salt thereof or a prodrug thereof,

[11] the pharmaceutical composition of the above-mentioned [10], which is an acid secretion inhibitor,

[12] the pharmaceutical composition of the above-mentioned [10], which is a potassium-competitive acid blocker,

[13] the pharmaceutical composition of the above-mentioned [10], which is an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, gastric hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress,

[14] a method for treating or preventing peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, gastric hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or a method of inhibiting upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-mentioned [1] or a salt thereof or a prodrug thereof to a mammal,

28
27

[15] use of the compound of the above-mentioned [1] or a salt thereof or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, gastric hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, and

[16] the compound of the above-mentioned [1], wherein A is a pyridyl group having at least one substituent, the formula (A-1) or the formula (A-2) wherein one of R^1 and R^3 is a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and the other is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^4 and R^6 are each a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and R^7 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, or a salt thereof.

EFFECT OF THE INVENTION

[0020]

Compound (I) of the present invention shows a superior proton pump inhibitory effect. Conventional proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole and the like are converted to active forms in an acidic environment of gastric parietal cells and form a covalent bond with a cysteine residue of H^+/K^+ -ATPase, and irreversibly inhibit the enzyme

29
25

activity. In contrast, compound (I) inhibits proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) activity in a reversible and K⁺ competitive manner, and consequently suppresses acid secretion. Therefore, it is sometimes called a potassium-competitive acid blocker (P-CAB), or an acid pump antagonist (APA). Compound (I) rapidly exhibits the action and shows the maximum efficacy from the initial administration. Furthermore, its metabolism is less influenced by metabolic polymorphism and variation of efficacy among patients is small. In addition, it has been found that compound (I) is designed to have a characteristic chemical structure wherein (i) the substituent at the 5-position of pyrrole ring is a 2-F-3-pyridyl group, (ii) the substituent at the 4-position of pyrrole ring is a fluorine atom, and (iii) the 1-position of pyrrole ring is a 2-pyridylsulfonyl group or 3-pyridylsulfonyl group having at least one substituent, and such chemical structure is conducive to a strong proton pump inhibitory activity, and significantly decreases cytotoxicity. Furthermore, it is characterized in that substitution of the 4-position of pyrrole ring by a fluorine atom in compound (I) lowers basicity (pKa value) of methylaminomethyl moiety due to an electron withdrawing effect of the fluorine atom, and decreases the risk of toxicity expression derived from strong basicity, and that introduction of at least one substituent into 2-pyridyl group or 3-pyridyl group in A of compound (I) controls the duration of action optimally. Hence, the present invention can provide a clinically useful agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, duodenal ulcer, anastomotic ulcer, ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, ulcer due to postoperative stress etc.), Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma or hyperacidity; or a suppressant of upper gastrointestinal

30
26

bleeding due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress; and the like. Since compound (I) shows low toxicity and is superior in water-solubility, in vivo kinetics and efficacy exhibition, it is useful as a pharmaceutical composition. Since compound (I) is stable even under acidic conditions, it can be administered orally as a conventional tablet and the like without formulating into an enteric-coated preparation. This has an advantageous consequence that the preparation (tablet and the like) can be made smaller, and can be easily swallowed by patients having difficulty in swallowing, particularly the elderly and children. In addition, since it is free of a sustained release effect afforded by enteric-coated preparations, onset of suppression of gastric acid secretion is rapid, and symptoms such as pain and the like can be alleviated rapidly.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0021]

Fig. 1 shows results of perfusate pH measurement test in anesthetized rat stomach perfusion model in Example 2.

Fig. 2 shows results of perfusate pH measurement test in anesthetized rat stomach perfusion model in Example 5.

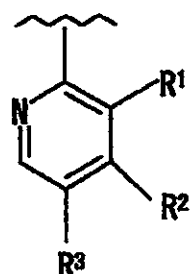
Fig. 3 shows results of perfusate pH measurement test in anesthetized rat stomach perfusion model in Example 24.

[0022]

25 (Detailed Description of the Invention)

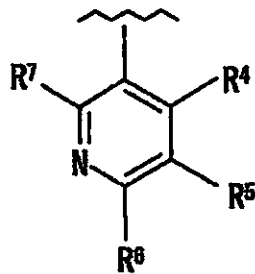
In the present specification, examples of the "halogen atom" and "halogen" include a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom. In the formula (I), A is a pyridyl group having at least one substituent. Examples of the "pyridyl group having at least one substituent" for A include a group represented by the formula

[0023]



(A-1)

or



(A-2)

[0024]

wherein R^1 , R^2 and R^3 are each a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^4 and R^6 are each a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and R^7 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen. By "having at least one substituent" is meant that at least one of R^1 , R^2 and R^3 in the partial structure (A-1) is not a hydrogen atom, and at least one of R^4 , R^5 , R^6 and R^7 in the partial structure (A-2) is not a hydrogen atom.

[0025]

The " C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen" for R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 or R^7 is a C_{1-6} alkyl group optionally having 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), and examples thereof include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, sec-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, trifluoromethyl and the like.

[0026]

The " C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen" for R^1 , R^2 , R^3 or R^5 is a C_{1-6} alkoxy group optionally having 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen atoms (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), and examples thereof include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy,

325
28

isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, fluoromethoxy, trifluoromethoxy and the like.

[0027]

R¹ is preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group
5 optionally substituted by halogen (e.g., methyl, ethyl). R² is preferably a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen (e.g., methyl, ethyl), a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen (e.g., methoxy, ethoxy). R³ is preferably a hydrogen atom, a halogen atom
10 (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen (e.g., methoxy, ethoxy). R⁴ is preferably a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen (e.g., methyl, ethyl). R⁵ is preferably a hydrogen atom, a halogen atom (e.g.,
15 fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen (e.g., methyl, ethyl), a C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by halogen (e.g., methoxy, ethoxy). R⁶ is preferably a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen (e.g., methyl,
20 ethyl). R⁷ is preferably a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen (e.g., methyl, ethyl).

R¹ is particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group. R² is particularly preferably a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or a C₁₋₆ alkoxy group. R³ is particularly
25 preferably a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkoxy group. R⁴ is particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group. R⁵ is particularly preferably a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkyl group. R⁶ is particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group. R⁷ is
30 particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group.

In the formula (I), A can be classified into the following embodiments.

(i) A is represented by the formula (A-1) wherein both R¹ and R³ are hydrogen atoms, R² is a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group
35 optionally substituted by halogen or a C₁₋₆ alkoxy group

33
29

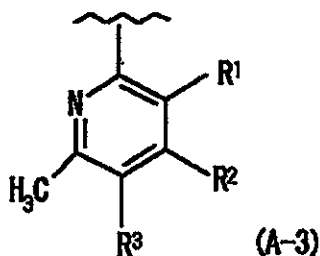
optionally substituted by halogen.

(ii) A is a pyridyl group having at least one substituent, represented by the formula (A-1) or represented by the formula (A-2), wherein one of R^1 and R^3 is a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and the other is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^4 and R^6 are each a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and R^7 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen.

[0028]

Another preferable embodiment of A in the formula (I) is the formula

[0029]

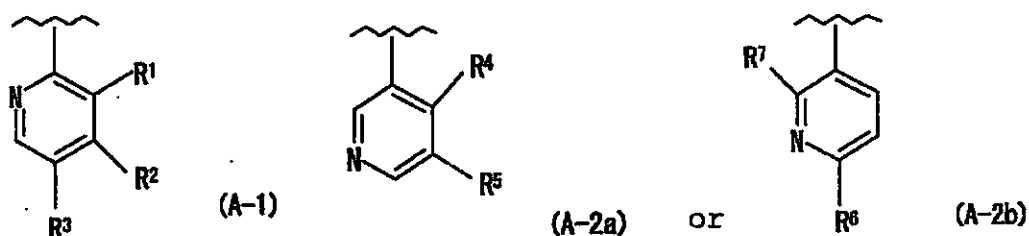


[0030]

wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, and show preferable embodiments of the corresponding substituents in the formula (I). The pyridyl group of a partial structure (A-3) has, besides methyl group, at least one substituent R^1 , R^2 or R^3 . In the partial structure (A-3), at least one of R^1 , R^2 and R^3 is not a hydrogen atom.

As the "pyridyl group having at least one substituent" for A, preferred is the formula

[0031]



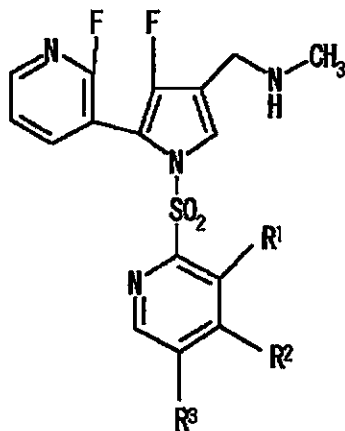
[0032]

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above, and
 5 show preferable embodiments of the corresponding substituents
 in the formula (I). In a partial structure (A-2a), at least
 one of R^4 and R^5 is not a hydrogen atom, and in the partial
 structure (A-2b), at least one of R^6 and R^7 is not a hydrogen
 atom.

10 [0033]

Particularly preferable embodiment of compound (I) is a
 compound represented by the following formula (Ia) or (Ib) or
 a salt thereof.

[0034]



15

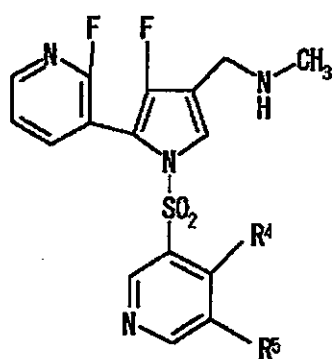
formula (Ia)

[0035]

35
31

WO 2010/024451

PCT/JP2009/065279



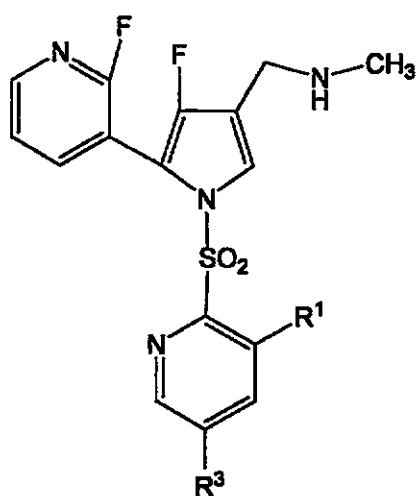
formula (Ib)

[0036]

Here, preferable embodiments of each substituent in the
5 formulas (Ia) and (Ib) are those of the corresponding
substituent in the formula (I).

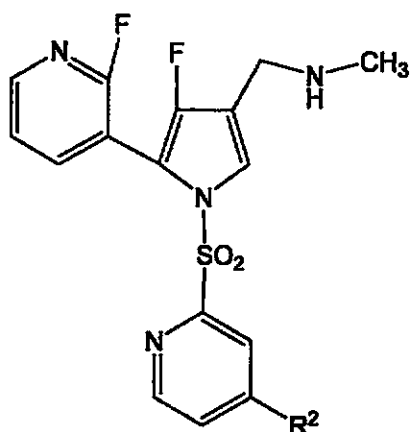
Particularly preferable other embodiments of compound (I)
are compounds represented by the following formula (Ia-1), the
formula (Ia-2), the formula (Ib) and the formula (Ic) and
10 salts thereof.

[0037]



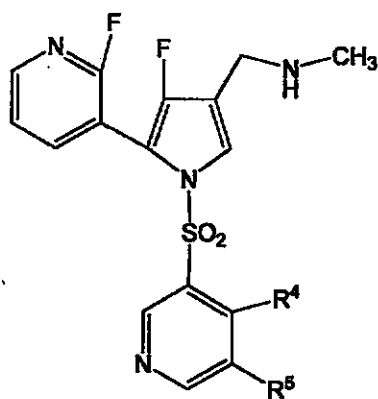
formula (Ia-1)

[0038]

36
32

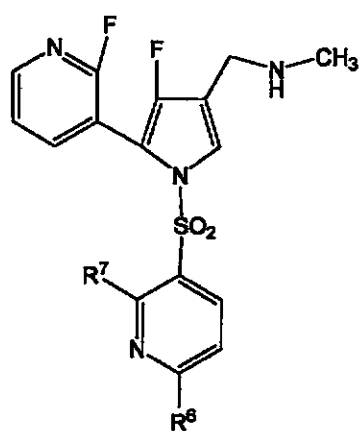
formula (Ia-2)

[0039]



formula (Ib)

5 [0040]



formula (Ic)

[0041]

Here, preferable embodiments of each substituent in the
10 formulas (Ia-1), the formula (Ia-2), the formula (Ib) and the
formula (Ic) are those of the corresponding substituent in the
formula (I). However, at least one of R¹ and R³ in the formula

33

(Ia-1) is not a hydrogen atom, R^2 in the formula (Ia-2) is not a hydrogen atom, at least one of R^4 and R^5 in the formula (Ib) is not a hydrogen atom, and at least one of R^6 and R^7 in the formula (Ic) is not a hydrogen atom.

5 [0042]

Specifically, R^1 and R^3 in the formula (Ia-1) are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen. Preferred as
10 R^1 of the formula (Ia-1) is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, particularly preferably a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group. Preferred as R^3 of the formula (Ia-1) is a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen,
15 particularly preferably a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkoxy group.

[0043]

R^2 of the formula (Ia-2) is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a
20 C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen. Preferred as R^2 of the formula (Ia-2) is a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, particularly preferably a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group or a C_{1-6} alkoxy group.

25 [0044]

R^4 of the formula (Ib) is a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen. Preferred as R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, particularly preferably a
30 hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group.

R^5 of the formula (Ib) is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen. Preferred as R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group
35 optionally substituted by halogen, particularly preferably a

38
34

hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkyl group.

[0045]

R⁶ of the formula (Ic) is a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen.

5 Preferred as R⁶ is a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen, particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group.

R⁷ of the formula (Ic) is a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen. Preferred as R⁷ is a
10 hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group optionally substituted by halogen, particularly preferably a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group.

[0046]

Among those mentioned above, the formula (Ia-2) is
15 particularly preferable.

[0047]

Of compounds (I), the following compounds are preferable.

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
20 thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
25 thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

30 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
35 thereof,

34
35

- 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 10 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{1-[(5-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 15 1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 20 1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 25 1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{1-[(4,6-dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 1-{1-[(5-chloropyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,
- 35

J2
36

salt thereof,

1-{1-[(5,6-dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

5 1-{1-[(4,5-dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof, and

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
10 thereof.

[0048]

As compound (I), the following compounds are particularly preferable.

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
15 thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

20 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt
25 thereof, and

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof.

[0049]

30 Examples of the salt of compound (I) include metal salt, ammonium salt, salts with organic bases, salts with inorganic bases, salts with organic acids, salts with basic or acidic amino acids and the like. Preferable examples of metal salt include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt
35 and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt,

41
37

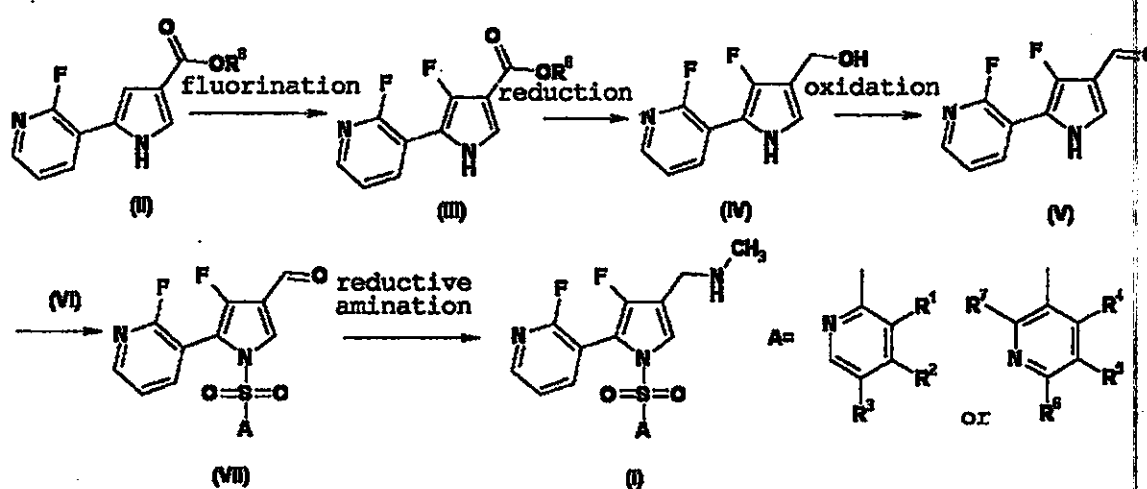
magnesium salt, barium salt and the like; aluminum salt and the like. Preferable examples of the salt with organic base include a salt with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, ethanolamine, diethanolamine, 5 triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like. Preferable examples of the salt with inorganic acid include a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like. Preferable examples of the salt with 10 organic acid include a salt with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like. Preferable examples of the 15 salt with basic amino acid include a salt with arginine, lysin, ornithine and the like. Preferable examples of the salt with acidic amino acid include a salt with aspartic acid, glutamic acid and the like. Of these, pharmaceutically acceptable salts are preferable. For example, when a compound contains an 20 acidic functional group, inorganic salts such as alkali metal salt (e.g., sodium salt, potassium salt etc.), alkaline earth metal salt (e.g., calcium salt, magnesium salt, barium salt etc.) and the like, ammonium salt and the like can be mentioned; and when a compound contains a basic functional 25 group, for example, salts with inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like, or salts with organic acid such as acetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, 30 methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned.

[0050]

The production methods of compound (I) in the present invention are explained. The compounds (II)-(XXXIII) in the 35 formula may form salts, and as such salts, for example, those

similar to the salts of compound (I) can be mentioned. While the compounds obtained in respective steps can be used for the next reaction in the form of a reaction mixture or a crude product, they can also be easily isolated and purified from the reaction mixture by a known separation and purification means, such as recrystallization, distillation, chromatography and the like.

[0051]



[0052]

Compound (II) wherein R^8 is a C_{1-4} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and the like can be produced according to a method known per se, such as the method described in Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) and the like or a method analogous thereto.

[0053]

Compound (III) wherein each symbol is as defined above can be produced by fluorinating compound (II) with a fluorinating reagent such as N-fluoropyridinium salt, xenon difluoride and the like. The amount of the fluorinating reagent to be used is 0.75 - 10 equivalents, preferably 1 - 5 equivalents, relative to compound (II). This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as

93
39

long as the reaction proceeds, hydrocarbons such as benzene, toluene and the like, tetrahydrofuran, diethyl ether, acetonitrile and the like or a mixed solvent thereof and the like is preferable. While the reaction time varies depending
5 on the reagents and solvent to be used, it is generally 10 min to 24 hr, preferably 30 min to 12 hr. The reaction temperature is generally -78°C to 100°C, preferably -20°C to 60°C. In addition, it is possible to introduce a fluorine group by stepwise reactions, for example, bromination with N-
10 bromosuccinimide (NBS) and the like, followed by conversion to a fluorine group by substitution reaction.

[0054]

Compound (IV) can be produced by reducing compound (III) with a reducing agent such as lithium aluminum hydride,
15 diisobutylaluminum hydride, sodium borohydride, calcium borohydride and the like. As the reducing agent, diisobutylaluminum hydride is particularly preferable. The amount of the reducing agent to be used is 0.75 - 10 equivalents, preferably 1 - 5 equivalents, relative to
20 compound (III).

[0055]

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds,
25 solvents such as hydrocarbons such as benzene, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran, diethyl ether, etc. and the like and a mixed solvent thereof and the like are preferable. While the reaction time varies depending on the reagents and solvents to be used, it is generally 10 min to 24
30 hr, preferably 30 min to 8 hr. The reaction temperature is generally -78°C to 100°C, preferably -78°C to 25°C.

[0056]

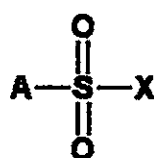
Compound (V) can be produced by reacting compound (IV) with an oxidant such as chromic acid-pyridine complex,
35 pyridinium chlorochromate, manganese dioxide, sulfur trioxide-

44
40

pyridine complex, tetra-n-propylammonium perruthenate and the like. As the oxidant, manganese dioxide, sulfur trioxide-pyridine complex or tetra-n-propylammonium perruthenate is preferable. This oxidation reaction can be performed, for
5 example, according to the method described in Synthesis, p. 639 (1994).

Compound (VII) can be produced by reacting compound (V) with a compound represented by the formula (VI)

[0057]



10

(VI)

[0058]

wherein X is a halogen atom such as a fluorine atom, a chlorine atom and the like, and the other symbol is as defined above. The amount of compound (VI) to be used is 0.75 - 10 mol,
15 preferably 1 - 3 mol, per 1 mol of compound (V).

[0059]

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds,
20 hydrocarbons such as benzene, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran and the like, amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like, acetonitrile and the like or a mixed solvent thereof and the like are preferable.

25 [0060]

Use of a base is effective for the reaction. As the base, for example, inorganic bases such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate,
30 sodium hydrogen carbonate and the like, metal bases such as potassium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium methoxide,

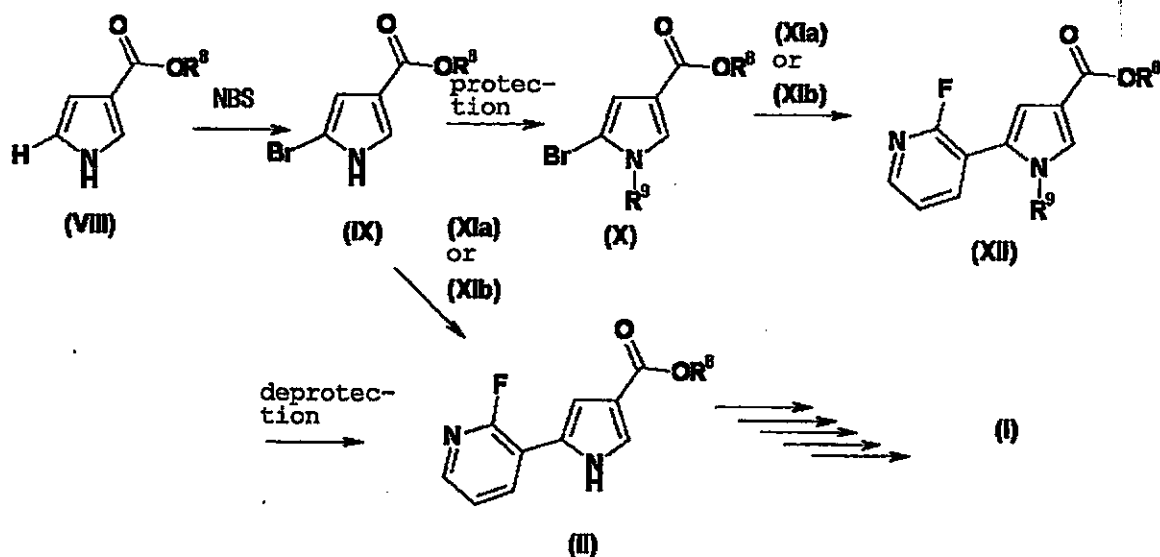
45
41

sodium ethoxide and the like, aromatic amines such as pyridine, lutidine and the like, tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, 5 N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine and the like, and the like can be mentioned. The amount of the base to be used is 0.8 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (V). The reaction can also be carried out and is advantageous in the co-presence of a crown ether. As the crown ether, for 10 example, 15-crown-5-ether, 18-crown-6-ether and the like can be mentioned. The amount of the crown ether to be used is 0.01 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (V). While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally 1 min to 48 hr, preferably 15 10 min to 8 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 100°C, preferably 0°C to 50°C.

[0061]

Compound (I) wherein each symbol is as defined above can be produced using compound (VII) and methylamine or a salt 20 thereof, by a reductive amination reaction analogous to the method described in Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, p. 1380 - 1385 (published by MARUZEN CO., LTD.) and the like. In addition, compound (II) can also be produced according to the following 25 method, and compound (I) can be produced using a method similar to the method described above.

[0062]



[0063]

Compound (VIII) wherein each symbol is as defined above can be produced according to a method known per se, for example, the methods described in Tetrahedron Letters, vol. 13, p. 5337 (1972), Heterocycles, vol. 7, p. 77 (1977), Chem. Pharm. Bull., vol. 27, p. 2857 (1979), J. Org. Chem., vol. 62, p. 2649 (1997) and the like, or a method analogous thereto.

[0064]

Compound (IX) wherein each symbol is as defined above can be produced by reacting compound (VIII) with N-bromosuccinimide (NBS). N-Bromosuccinimide (NBS) is preferably used in about one equivalent relative to compound (VIII), and the reaction is preferably carried out under an inert gas atmosphere such as nitrogen, argon and the like.

[0065]

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, solvents such as ethers (e.g., tetrahydrofuran, diethyl ether and the like), amides (e.g., N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like) and the like, a mixed solvent thereof and the like are preferable. While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally 10 min to 24 hr, preferably 5 to 12 hr. The reaction

47
43

temperature is generally -78°C to 80°C, preferably -78°C to 30°C.
[0066]

Addition of a base is sometimes effective for the reaction. While the base to be used is not limited as long as the reaction proceeds, organic bases such as pyridine, picoline, lutidine and the like, and the like can be mentioned. The amount of the organic base to be used is 0.001 to 10 equivalents, preferably 0.001 to 0.1 equivalent, per compound (VIII).

10 [0067]

Compound (X) wherein R⁹ is a pyrrole-protecting group and other symbols are as defined above can be produced by protecting pyrrole nitrogen of compound (IX). The pyrrole-protecting group is not particularly limited, and examples thereof include a tert-butoxycarbonyl group (BOC group), a benzyloxycarbonyl group (Cbz group), an aryl or a heteroarylsulfonyl group, a benzyl group, a triisopropylsilyl group and the like.

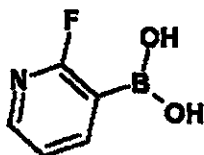
[0068]

20 This protection reaction can be performed according to a method known per se, for example, a method analogous to the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) and the like.

25 [0069]

Compound (XII) wherein each symbol is as defined above can be produced by reacting compound (X) with a compound represented by the formula (XIa)

[0070]



30 (XIa)

[0071]

28
44

wherein each symbol is as defined above, or various ester derivatives of the formula (XIa) according to the method described in Synthetic Communications, vol. 11, page 513 (1981), or a method analogous thereto. In addition, can be
5 produced by reacting compound (X) with a compound represented by the formula (XIb)

[0072]



(XIb)

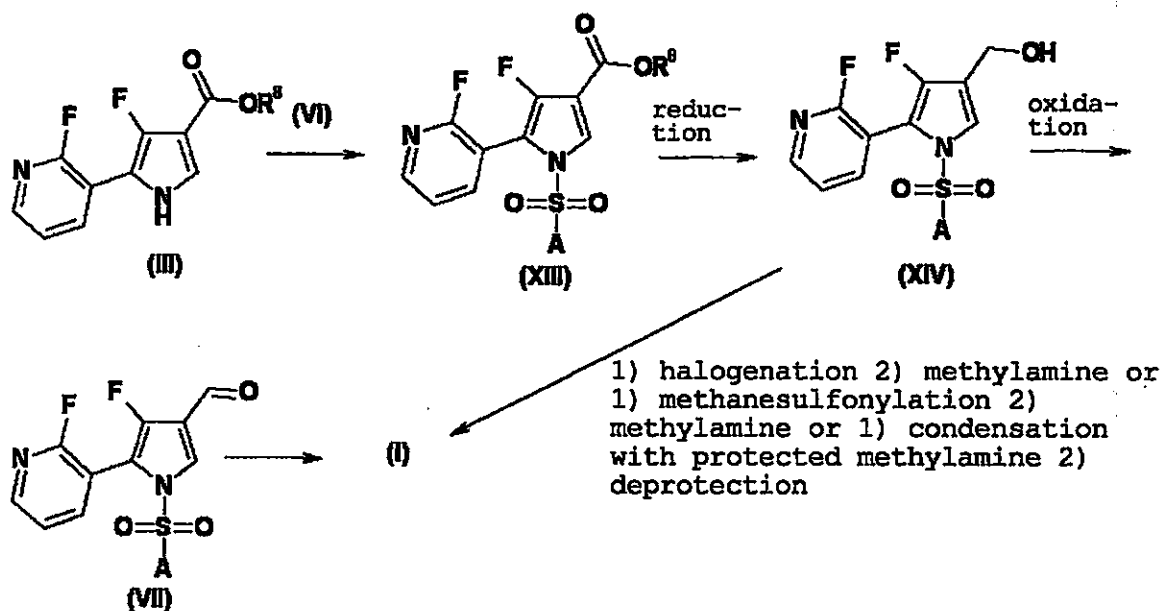
[0073]

10 wherein R is an alkyl group or an aryl group, according to the method described in Synthesis, vol. 7, pages 564-565 (1986) or a method analogous thereto. Examples of the "alkyl group" for R include a methyl group and an n-butyl group, and examples of the "aryl group" include a phenyl group.

15 [0074]

Compound (II) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (IX) according to a method similar to the method for producing compound (XII) from compound (X). Alternatively, compound (II) can be produced from compound
20 (XII) by a method known *per se*, for example, the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999), and the like, by removing a pyrrole nitrogen-protecting group. In addition, compound (I) can also
25 be produced according to the following method.

[0075]



[0076]

Compound (XIII) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (III) according to a method similar to the method for producing compound (VII) from compound (V).

[0077]

Compound (XIV) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (XIII) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (III).

[0078]

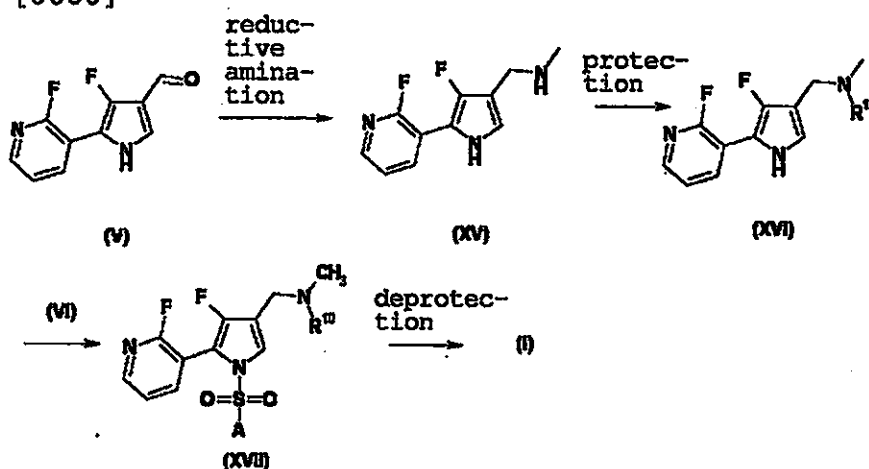
Compound (VII) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (XIV) according to a method similar to the method for producing compound (V) from compound (IV).

[0079]

Compound (I) can be produced from compound (VII) by a method similar to the method described above. Alternatively, compound (I) can also be produced from compound (XIV) according to a method including reacting methylamine via halogenation and methanesulfonylation, a method including condensing with methylamine protected by Boc, etc., followed by deprotection and the like. In addition, compound (I) can

also be produced according to the following method.

[0080]



[0081]

- 5 Compound (XV) as defined above can be produced from compound (V) according to a method similar to the method for producing compound (I) from compound (VII).

[0082]

- Compound (XVI) wherein R¹⁰ is an amino-protecting group
- 10 can be produced by protecting the amino group of compound (XV). Examples of the amino-protecting group include, but is not particularly limited to, a tert-butoxycarbonyl group (BOC group), a benzyloxycarbonyl group (Cbz group), a 2,4-dimethoxybenzyl group and the like. This protection reaction
- 15 can be carried out according to a method known *per se*, for example, the method described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) and the like.

[0083]

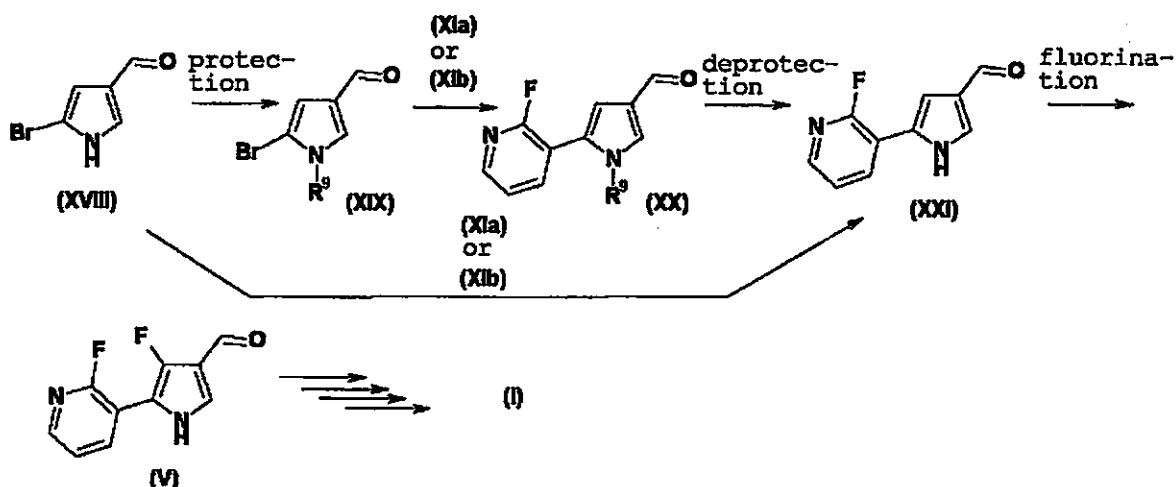
- 20 Compound (XVII) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (XVI) according to a method similar to the method for producing compound (VII) from compound (V).

[0084]

- 25 Compound (I) can be produced by removing the amino-protecting group from compound (XVII) by a method known *per se*, for example, the method described in *Protective Groups in*

Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) and the like. Compound (V) can also be produced by the following method. Furthermore, compound (I) can be produced using a method
5 similar to the method described above.

[0085]



[0086]

Compound (XVIII) can be produced according to a method
10 known per se, for example, the method described in Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 55, p. 6317 (1990) and the like, or a method analogous thereto.

[0087]

Compound (XIX) wherein each symbol is as defined above
15 can be produced from compound (XVIII) according to a method similar to the method for producing compound (X) from compound (IX).

[0088]

Compound (XX) wherein each symbol is as defined above can
20 be produced from compound (XIX) according to a method similar to the method for producing compound (XII) from compound (X).

[0089]

Compound (XXI) can be produced from compound (XX)
according to a method similar to the method for producing
25 compound (II) from compound (XII). Alternatively, compound (XXI) wherein each symbol is as defined above can be produced

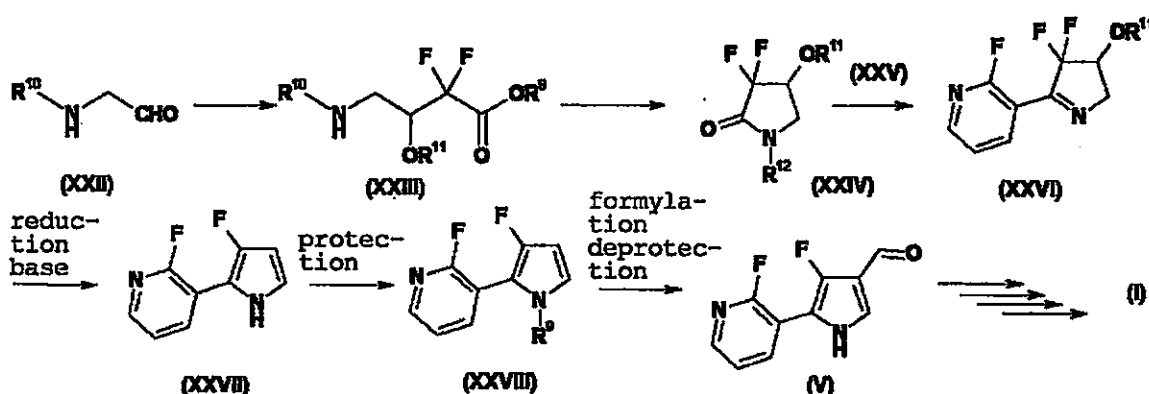
52
48

from compound (XVIII) according to a method similar to the method for producing compound (XII) from compound (X).

[0090]

Compound (V) can be produced from compound (XXI) according to a method similar to the method for producing compound (III) from compound (II). In addition, compound (V) can also be produced according to the following method. Further, compound (I) can be produced using a method similar to the method described above.

10 [0091]



[0092]

Compound (XXII) wherein each symbol is as defined above can be produced according to a method known *per se*, for example, the method described in Tetrahedron Letters, vol.40, p. 4905-4908 (1999) and the like, or a method analogous thereto.

[0093]

Compound (XXIII) wherein R¹¹ is a hydroxy-protecting group, and other symbols are as defined above can be produced, for example, according to the method described in Organic Biomolecular Chemistry (Org. Biomol. Chem.), vol. 1, p. 3527-3534 (2003) and the like by reacting compound (XXII) with bromo(or chloro, iodo)difluoroacetic acid ester, and protecting the resulting hydroxy group. The hydroxy-protecting group is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and preferable examples include a tosyl group, a mesyl group and the like.

53
49

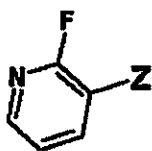
[0094]

Compound (XXIV) wherein R^{12} is an amide-protecting group, and other symbols are as defined above can be produced by subjecting compound (XXIII) to cyclization reaction via deprotection of an amino group, and protecting the amide group. The conditions of the amino group deprotection and cyclization are not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include reaction conditions for simultaneous cyclization and deprotection in a hydrogen chloride-ethyl acetate solution and the like. The amide-protecting group is not limited as long as the reaction proceeds, and preferable examples include a tert-butoxycarbonyl group (BOC group) and the like.

[0095]

Compound (XXVI) wherein each symbol is as defined above can be produced by reacting compound (XXIV) with a compound represented by the formula (XXV) wherein Z is an atom or molecule imparting nucleophilicity such as Li, MgBr and the like.

[0096]



(XXV)

[0097]

Compound (XXV) can be produced in a reaction system according to, for example, the method described in Tetrahedron Lett., vol. 21, p. 4137 (1980) or Tetrahedron Lett., vol. 42, p. 8697 (2001), or a method analogous thereto.

[0098]

The solvent of this reaction is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and preferable solvents include hydrocarbons such as n-hexane, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran, diethyl ether and the like and the like or a mixed solvent thereof and the like. The reaction

54
50

time varies depending on the substrate and solvent to be used, and is generally 1 min to 48 hr, preferably 10 min to 24 hr.

[0099]

Compound (XXVII) can be produced according to a method known per se, for example, the method described in Tetrahedron Letters, vol. 36, p. 5119-5122 (1995) and the like, or a method analogous thereto. Alternatively, compound (XXVII) can be produced by reducing compound (XXVI) and reacting the resulting compound with a base. The reducing agent to be used for this reaction is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and preferable examples include sodium borohydride and the like.

[0100]

Examples of the base include inorganic bases such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate and the like, metal bases such as potassium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide and the like, aromatic amines such as pyridine, lutidine and the like, tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and the like, and the like. The amount of the bases to be used is 0.8 to 20 mol, preferably 1 to 10 mol, per 1 mol of compound (XXV).

[0101]

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, hydrocarbons such as benzene, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran and the like, amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like, acetonitrile and the like or a mixed solvent thereof and the

like is preferable. This reaction is advantageous in that it can be performed in the co-presence of crown ethers. Examples of the crown ether include 15-crown-5-ether, 18-crown-6-ether and the like. The amount of the crown ether to be used is 0.01 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (XXVI). While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally 1 min to 48 hr, preferably 10 min to 8 hr. The reaction temperature is generally -78°C to 100°C, preferably -10°C to 70°C.

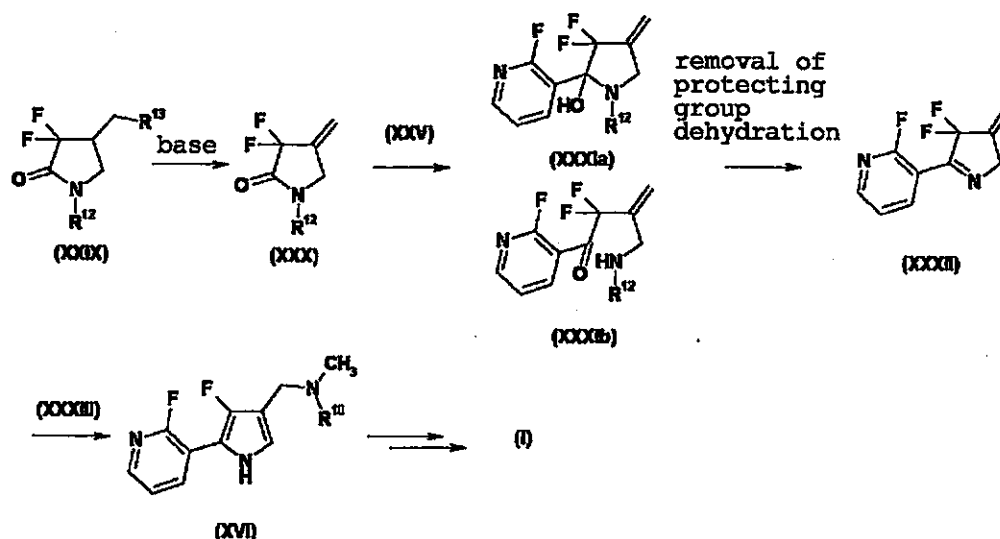
10 [0102]

Compound (XXVIII) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (XXVII) according to a method similar to the method for producing compound (X) from compound (IX).

15 [0103]

Compound (V) can be produced from compound (XXVIII), for example, by a typical formylation reaction including treating a reaction product of oxalyl chloride with dimethylformamide, and the like. In addition, compound (V) can be produced by a method including introducing a cyano group and carboxylic acid and converting the resulting compound to aldehyde and the like. In addition, compound (XVI) can also be produced according to the following method, and compound (I) can be produced using a method similar to the method described above.

25 [0104]



[0105]

Compound (XXIX) wherein R^{12} is as defined above, and R^{13} is a halogen atom such as a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom and the like can be produced according to a method known per se, for example, the method described in Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 66, p. 315 (2001) and the like, or a method analogous thereto. Examples of the amide-protecting group for R^{12} include, but is not particularly limited to, a tert-butoxycarbonyl group (BOC group), a tosyl group, a benzyl group, an allyl group and the like.

[0106]

Compound (XXX) wherein each symbol is as defined above can be produced by treating compound (XXIX) with a base. Examples of the base include inorganic bases such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate and the like, metal bases such as potassium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide and the like, aromatic amines such as pyridine, lutidine and the like, tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,8-

53

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene(DBU), etc. and the like. The amount of the base to be used is 0.8 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (XXIX).

[0107]

5 This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, hydrocarbons such as benzene, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran and the like, amides such as N,N-
10 dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like, acetonitrile and the like or a mixed solvent thereof and the like is preferable. While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally 1 min to 48 hr, preferably 10 min to 8 hr. The reaction temperature
15 is generally -78°C to 100°C, preferably -10°C to 70°C.

[0108]

Compound (XXXIa) wherein each symbol is as defined above or compound (XXXIb) wherein each symbols in the formula is as defined above can be produced from compound (XXX) according to
20 a method similar to the method for producing compound (XXVI) from compound (XXIV).

[0109]

Compound (XXXII) can be produced by subjecting compound (XXXIa) or compound (XXXIb) to deprotection and dehydrating
25 reaction. While the reaction condition is not particularly limited, it varies depending on the kind of the protecting group and the solvent to be used. For example, the deprotection and the dehydrating reaction continuously proceed by treating with an acid such as trifluoroacetic acid and
30 hydrochloric acid.

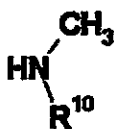
[0110]

Compound (XVI) wherein each symbol is as defined above can be produced by treating a compound represented by the formula (XXXIII) wherein each symbol is as defined above with
35 a base such as sodium hydride, n-butyllithium and the like and

S8
S-1

reacting the resulting compound with compound (XXXII).

[0111]



(XXXIII)

[0112]

- 5 The protecting group for R^{10} in this reaction is not particularly limited as long as it is removable, and preferable examples include a benzyl group, a 4-methoxybenzyl group, a 2,4-dimethoxybenzyl group and the like.

[0113]

- 10 While the solvent used for this reaction is not particularly limited as long as the reaction proceeds, hydrocarbons such as n-hexane, toluene and the like, ethers such as tetrahydrofuran, diethyl ether and the like or a mixed solvent thereof and the like are preferable. While the reaction time varies depending on the substrates and solvent to be used, it is generally 1 min to 48 hr, preferably 10 min to 5 hr. The reaction temperature is generally -100°C to 100°C , preferably -78°C to 30°C .

[0114]

- 20 Compound (I) can be isolated and purified by a known means such as phase transfer, concentration, solvent extraction, fractionation, liquid conversion, crystallization, recrystallization, chromatography and the like. When compound (I) is obtained as a free compound, it can be converted to a desired salt by a method known per se or a method analogous thereto; conversely, when compound (I) is obtained as a salt, it can be converted into a free form or another desired salt by a method known per se or a method analogous thereto.

[0115]

- 30 Compound (I) may be used as a prodrug. The prodrug of compound (I) means a compound which is converted to compound (I) under the physiological condition in the body by a

89
SS

reaction with an enzyme, gastric acid, or the like, that is, a compound which is converted to compound (I) by enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis, and the like; a compound which is converted to compound (I) by hydrolysis with gastric acid, and the like. The prodrug of compound (I) includes a compound wherein the amino group of compound (I) is modified with acyl, alkyl or phosphoryl (e.g., a compound wherein the amino group of compound (I) is modified with eicosanoyl, alanyl, pentylaminocarbonyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidylmethyl, pivaloyloxymethyl or t-butyl, etc.); a compound wherein the hydroxy group of compound (I) is modified with acyl, alkyl, phosphoric acid or boric acid (e.g., a compound wherein the hydroxy group of compound (I) is modified with acetyl, palmitoyl, propanoyl, pivaloyl, succinyl, fumaryl, alanyl or dimethylaminomethylcarbonyl, etc.); a compound wherein a carboxyl group of compound (I) is modified to ester or amide (e.g., a compound wherein a carboxyl group of compound (I) is modified to ethyl ester, phenyl ester, carboxymethyl ester, dimethylaminomethyl ester, pivaloyloxymethyl ester, ethoxycarbonyloxyethyl ester, phthalidyl ester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl ester, cyclohexyloxycarbonylethyl ester or methylamide, etc.); and the like. These compounds can be produced from compound (I) by a method known *per se*. In addition, the prodrug of compound (I) may be a compound, which is converted to compound (I) under the physiological conditions, as described in Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198 (1990), published by Hirokawa Publishing Co.

30 [0116]

When compound (I) contains an optical isomer, a stereoisomer, a regioisomer or a rotamer, all of these isomers and a mixture of these are also encompassed in compound (I). For example, when compound (I) has an optical isomer, an optical isomer resolved from a racemate is also encompassed in

56

compound (I). These isomers can be obtained as single products according to synthesis and separation methods known *per se* (concentration, solvent extraction, column chromatography, recrystallization, etc.).

5 [0117]

Compound (I) may be a crystal, and both a single crystal and crystal mixtures are encompassed in compound (I). Crystals can be produced by crystallization according to crystallization methods known *per se*.

10 [0118]

Compound (I) may be a solvate (e.g., hydrate etc.) or a non-solvate, both of which are encompassed in the compound (I).

[0119]

A compound labeled with an isotope (e.g., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I and the like) and a deuterium conversion form wherein ^1H has been converted to $^2\text{H}(\text{D})$ are also encompassed in the compound (I).

[0120]

Compound (I) or a salt thereof or a prodrug thereof of the present invention (hereinafter sometimes to be abbreviated as the compound of the present invention) have a proton pump inhibitory effect and effectively suppress gastric acid secretion. In addition, since they show low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity, genetic toxicity, reproductive toxicity, cardiotoxicity, drug interaction, carcinogenicity and the like) and high water-solubility, and are superior in the stability, in vivo kinetics (absorbability, distribution, metabolism, excretion and the like), and efficacy exhibition, they are useful as medicaments.

30 [0121]

The compound of the present invention is useful for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, duodenal ulcer, anastomotic ulcer, ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, ulcer due to postoperative stress etc.); Zollinger-Ellison syndrome; gastritis; erosive

ST
ST

esophagitis; reflux esophagitis such as erosive reflux
esophagitis and the like; symptomatic gastroesophageal reflux
disease (Symptomatic GERD) such as nonerosive esophageal
reflux, esophageal reflux unaccompanied by esophagitis and the
5 like; Barrett's esophagus; functional dyspepsia; gastric
cancer (including gastric cancer associated with promoted
production of interleukin-1 β due to gene polymorphism of
interleukin-1); stomach MALT lymphoma; hyperacidity; upper
gastrointestinal bleeding caused by peptic ulcer, acute stress
10 ulcer, hemorrhagic gastritis, invasive stress (e.g., stress
caused by major surgery requiring post-operative intensive
management, or cerebrovascular disorder, head injury, multiple
organ failure or extensive burn requiring intensive treatment)
and the like; airway disorders; asthma; and the like in
15 mammals (e.g., human, monkey, sheep, bovine, horse, dog, cat,
rabbit, rat, mouse etc.), pre-anesthetic administration,
eradication or assisting eradication of *Helicobacter pylori*
and the like. As used herein, the above-mentioned reflux
esophagitis (erosive esophagitis) and symptomatic
20 gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD) are
sometimes collectively referred to simply as GERD.

[0122]

The content of a compound of the present invention in the
pharmaceutical composition of the present invention is about
25 0.01 to 100% by weight relative to the entire composition.
Though subject to change depending on the administration
target, administration route, target disease and the like, its
dose is about 0.5 to 1,500 mg/day, preferably about 5 to 150
mg/day, based on the active ingredient, when, for example, the
30 compound is orally administered as an anti-ulcer agent to an
adult human (60 kg). The compound of the present invention may
be administered once daily or in 2 or 3 divided portions per
day.

[0123]

35 The compound of the present invention shows low toxicity

62
58

and can be safely administered orally or parenterally (e.g., topical, rectal, intravenous administrations and the like) as it is or as a preparation containing a pharmaceutical composition containing a pharmacologically acceptable carrier 5 admixed according to a method known per se, such as tablets (including sugar-coated tablets and film-coated tablets), powder, granule, capsule (including soft capsule), orally disintegrating tablet, orally disintegrating film, liquid, injection, suppository, sustained-release preparation, plaster 10 and the like. Particularly, the compound of the present invention is preferably administered as an oral preparation in the form of tablet, granule, capsule and the like.

[0124]

The pharmacologically acceptable carrier that may be used 15 to produce the pharmaceutical composition of the present invention includes various organic or inorganic carrier substances in common use as pharmaceutical materials, including excipients, lubricants, binders, disintegrants, water-soluble polymers and basic inorganic salts for solid 20 preparations; and solvents, solubilizing agents, suspending agents, isotonizing agents, buffers and soothing agents for liquid preparations and the like. Ordinary pharmaceutical additives such as preservatives, anti-oxidants, colorants, sweetening agents, souring agents, bubbling agents and 25 flavorings may also be used as necessary. Such "excipients" include, for example, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, cornstarch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid, titanium oxide and the like. Such "lubricants" include, for example, magnesium stearate, sucrose fatty acid esters, 30 polyethylene glycol, talc, stearic acid and the like. Such "binders" include, for example, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, crystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder, gelatin, pullulan, low-substituted hydroxypropyl cellulose and the like. Such 35 "disintegrants" include (1) crosspovidone, (2) what is called

59
63

super-disintegrants such as crosscarmellose sodium (manufactured by FMC-Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) and carmellose calcium (manufactured by Gotoku Yakuhin) etc, (3) sodium carboxymethyl starch (e.g., product of Matsutani Chemical), (4) low-substituted hydroxypropyl cellulose (e.g., product of Shin-Etsu Chemical), (5) corn starch, and so forth. Said "crosspovidone" may be any crosslinked polymer having the chemical name 1-ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer, including polyvinylpyrrolidone (PVPP) and 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymer, and is exemplified by Colidon CL (registered trademark; produced by BASF), Polyplasdon XL (registered trademark; produced by ISP), Polyplasdon XL-10 (registered trademark; produced by ISP), Polyplasdon INF-10 (registered trademark; produced by ISP) and the like. Such "water-soluble polymers" include, for example, ethanol-soluble water-soluble polymers [e.g., cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose (hereinafter also referred to as HPC) etc, polyvinylpyrrolidone and the like], ethanol-insoluble water-soluble polymers [e.g., cellulose derivatives such as hydroxypropylmethyl cellulose (hereinafter also referred to as HPMC) etc., methyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium and the like, sodium polyacrylate, polyvinyl alcohol, sodium alginate, guar gum and the like] and the like. Such "basic inorganic salts" include, for example, basic inorganic salts of sodium, potassium, magnesium and/or calcium. Preferred are basic inorganic salts of magnesium and/or calcium. More preferred are basic inorganic salts of magnesium. Such basic inorganic salts of sodium include, for example, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, disodium hydrogenphosphate and the like. Such basic inorganic salts of potassium include, for example, potassium carbonate, potassium hydrogencarbonate and the like. Such basic inorganic salts of magnesium include, for example, heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium aluminometasilicate, magnesium silicate, magnesium

600
54

aluminate, synthetic hydrotalcite $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$, and aluminum magnesium hydroxide. Preferred are heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide and the like. Such basic inorganic salts of calcium

5 include, for example, precipitated calcium carbonate, calcium hydroxide, etc. Such "solvents" include, for example, water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil, olive oil and the like. Such "solubilizing agents" include, for example, polyethylene glycol, propylene glycol,

10 D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like. Such "suspending agents" include, for example, surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium

15 chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate etc; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose etc., and the like. Such "isotonizing

20 agents" include, for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerol, D-mannitol and the like. Such "buffers" include, for example, buffer solutions of phosphates, acetates, carbonates, citrates etc, and the like. Such "soothing agents" include, for example, benzyl alcohol and the like. Such

25 "preservatives" include, for example, p-oxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like. Such "antioxidants" include, for example, sulfites, ascorbic acid, α -tocopherol and the like. Such "colorants" include, for

30 example, food colors such as Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 etc.; food lake colors, red ferric oxide and the like. Such "sweetening agents" include, for example, saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia, thaumatin and the like.

35 Such "souring agents" include, for example, citric acid

61

(citric anhydride), tartaric acid, malic acid and the like. Such "bubbling agents" include, for example, sodium bicarbonate and the like. Such "flavorings" may be synthetic substances or naturally occurring substances, and include, for example, lemon, lime, orange, menthol, strawberry and the like. [0125]

The compound of the present invention may be prepared as a preparation for oral administration in accordance with a commonly-known method, by, for example, compression-shaping with a carrier such as an excipient, a disintegrant, a binder, a lubricant, or the like, and subsequently coating the preparation as necessary by a commonly known method for the purpose of taste masking, enteric dissolution or sustained release. For an enteric preparation, an intermediate layer may be provided by a commonly known method between the enteric layer and the drug-containing layer for the purpose of separation of the two layers. [0126]

For preparing the compound of the present invention as an orally disintegrating tablet, available methods include, for example, a method in which a core containing crystalline cellulose and lactose is coated with the compound of the present invention and, where necessary, a basic inorganic salt, and then further coated with a coating layer containing an water-soluble polymer to give a composition, which is coated with an enteric coating layer containing polyethylene glycol, further coated with an enteric coating layer containing triethyl citrate, still further coated with an enteric coating layer containing polyethylene glycol, and finally coated with mannitol to give fine granules, which are mixed with additives and shaped. [0127]

The above-mentioned "enteric coating layer" includes, for example, a layer consisting of a mixture of one or more kinds from aqueous enteric polymer substrates such as cellulose

62

acetate phthalate (CAP), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid copolymers (e.g., Eudragit (registered trademark; produced by Rohm) L30D-55, Colicoat (registered trademark; produced by BASF) MAE30DP, Polyquid (registered trademark; produced by San-yo Chemical) PA30 etc.), carboxymethylethyl cellulose, shellac and the like; sustained-release substrates such as methacrylic acid copolymers (e.g., Eudragit (registered trademark) NE30D, Eudragit (registered trademark) RL30D, Eudragit (registered trademark) RS30D, etc.) and the like; water-soluble polymers; plasticizers such as triethyl citrate, polyethylene glycol, acetylated monoglycerides, triacetin, castor oil and the like; and the like, and the like.

15 [0128]

The above-mentioned "additive" includes, for example, water-soluble sugar alcohols (e.g., sorbitol, mannitol, maltitol, reduced starch saccharides, xylitol, reduced palatinose, erythritol, etc.), crystalline cellulose (e.g., 20 Ceolas (registered trademark) KG 801, Avicel (registered trademark) PH 101, Avicel (registered trademark) PH 102, Avicel (registered trademark) PH 301, Avicel (registered trademark) PH 302, Avicel (registered trademark) RC-591 (crystalline cellulose.carmellose sodium) etc.), low- 25 substituted hydroxypropyl cellulose (e.g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), mixtures thereof etc.) and the like. Furthermore, binders, souring agents, bubbling agents, sweetening agents, flavorings, lubricants, colorants, stabilizers, excipients, disintegrants etc. are also used.

30 [0129]

The compound of the present invention may be used in combination with 1 to 3 other active ingredients. Such "other active ingredients" include, for example, anti-*Helicobacter pylori* active substances, imidazole compounds, bismuth salts, 35 quinolone compounds, and so forth. Examples of the "anti-

67
63

Helicobacter pylori active substance" include penicillin antibiotic (e.g., amoxicillin, benzylpenicillin, piperacillin, mecillinam, ampicillin, temocillin, bacampicillin, aspoxicillin, sultamicillin, lenampicillin etc.), cephem
5 antibiotic (e.g., cefixime, cefaclor etc.), macrolide antibiotic (e.g., erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, rokitamycin, flurithromycin, telithromycin etc.), tetracycline antibiotic (e.g., tetracycline, minocycline, streptomycin etc.), aminoglycoside antibiotic (e.g., gentamicin, amikacin
10 etc.), imipenem and the like. Of these, penicillin antibiotic, macrolide antibiotic and the like are preferable. Such "imidazole compounds" include, for example, metronidazole, miconazole and the like. Such "bismuth salts" include, for example, bismuth acetate, bismuth citrate, bismuth
15 subsalicylate and the like. Such "quinolone compounds" include, for example, ofloxacin, ciprofloxacin and the like. For eradication of *Helicobacter pylori*, a compound (I) or a salt thereof of the present invention with penicillin antibiotic (e.g., amoxicillin and the like) and erythromycin antibiotic
20 (e.g., clarithromycin and the like) is preferably used.
[0130]

For the purpose of eradication of *Helicobacter pylori*, while the compound of the present invention has an anti-*H. pylori* action (bacteriostatic action or eradication action) by
25 itself, it can enhance antibacterial action of other antibiotics based on the pH controlling action in the stomach and the like, and also provides an assisting effect such as an eradication effect based on the action of the antibiotics to be used in combination. Such "other active ingredients" and
30 the compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared as a single pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids, injectable preparations, suppositories, sustained-release preparations, etc.], in accordance with a
35 commonly known method, and used in combination, and may also

68
64

be prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or at a time interval.

[0131]

In addition, the compound of the present invention may be used in combination with a prokinetic drug, a drug acting on lower esophageal sphincter (e.g., transient lower esophageal sphincter relaxation suppressant etc.), ClC-2 channel opener (stimulant of intestinal juice secretion), a histamine H₂ receptor antagonist, an antacid, a sedative, a stomachic or a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). As the "prokinetic drug", for example, domperidone, metoclopramide, mosapride, itopride, tegaserod and the like can be mentioned. As the "a drug acting on lower esophageal sphincter", for example, GABA-B receptor agonists such as baclofen, an optically active form thereof and the like, glutamine receptor antagonists and the like can be mentioned. As the "ClC-2 channel opener (stimulant of intestinal juice secretion)", lubiprostone and the like can be mentioned. As the "histamine H₂ receptor antagonist", cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, nizatidine, lafutidine and the like can be mentioned. As the "antacid", sodium hydrogen carbonate, aluminum hydroxide and the like can be mentioned. As the "sedatives", diazepam, chlordiazepoxide and the like can be mentioned. As the "stomachic", gentiana, swertia japonica, diastase and the like can be mentioned. As the "non-steroidal anti-inflammatory drug", for example, aspirin, indomethacin, ibuprofen, mefenamic acid, diclofenac, etodorac, piroxicam, celecoxib and the like can be mentioned.

[0132]

A prokinetic drug, a drug acting on lower esophageal sphincter, a ClC-2 channel opener (stimulant of intestinal juice secretion), a histamine H₂ receptor antagonist, an antacid, a sedative, a stomachic or a non-steroidal anti-inflammatory drug and compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared as a single

pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids, injections, suppositories, sustained-release preparations, etc.] according to a method known per se for combined use, or may also be
5 prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or in a time-lag manner.

[0133]

The compound of the present invention may be used in combination with the following drugs.

10 (i) proton pump inhibitor, for example, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole and lansoprazole;

(ii) oral antacid combination agent, for example, Maalox, Aludrox and Gaviscon;

15 (iii) mucous membrane protector, for example, polaprezinc, ecabe sodium, rebamipide, teprenone, cetraxate, sucralfate, chloropylline-copper and plaunotol;

(iv) antigastric agent, for example, anti-gastrin vaccine, itriglumide and Z-360;

20 (v) 5-HT₃ antagonist, for example, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapine, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron and indisetron;

(vi) 5-HT₄ agonist, for example, tegaserod, mosapride, cinitapride and oxtriptane;

25 (vii) laxative agent, for example, Trifyba, Fybogel, Konsyl, Isogel, Regularn, Celevac and Normacol;

(viii) GABA_B agonist, for example, baclofen and AZD-3355;

(ix) GABA_B antagonist, for example, GAS-360 and SGS-742;

(x) calcium channel blocker, for example, aranidipine,
30 lacidipine, falodipine, azelnidipine, clinidipine, lomerizine, diltiazem, gallopamil, efonidipine, nisoldipine, amlodipine, lercanidipine, bevantolol, nicardipine, isradipine, benidipine, verapamil, nitrendipine, barnidipine, propafenone, manidipine, bepridil, nifedipine, nilvadipine, nimodipine and fasudil;

35 (xi) dopamine antagonist, for example, metoclopramide,

70
66

domperidone and levosulpiride;

(xii) tachykinin (NK) antagonist, particularly, NK-3, NK-2 and NK-1 antagonist, for example, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-
5 8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthyridine-6,13-dione (TAK-637),
5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant and (2S,3S)-3-
10 [[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenylpiperidine;

(xiii) nitric monoxide synthase inhibitor, for example, GW-274150, tilarginine, P54, guanidinoethyldisulfide and nitroflurbiprofen;

15 (xiv) vanilloid receptor 1 antagonist, for example, AMG-517 and GW-705498;

(xv) ghrelin agonist, for example, capromorelin and TZP-101;

(xvi) AChE inhibitor, for example, Z-338 and KW-5092.
20 [0134]

The above-mentioned drugs (i)-(xvi) and compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared as a single pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids,
25 injections, suppositories, sustained-release preparations, etc.] according to a method known per se for combined use, or may also be prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or in a time-lag manner.

EXAMPLES

30 [0135]

The present invention is explained in detail in the following by referring to Reference Examples, Examples and Experimental Examples, which are not to be construed as limitative.

35 [0136]

7
67

In the following Reference Examples and Examples, the "room temperature" generally means about 10°C to about 35°C, but it is not particularly strictly limited. The mixing ratio of liquids shows a volume ratio. Unless otherwise specified, 5 "% means weight %. The yield is in mol/mol%. Silica gel column chromatography was performed using silica gel 60 (0.063-0.200 mm) manufactured by MERCK, Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (trade name) NH (described as basic silica gel column chromatography) or Purif-Pack manufactured by 10 MORITEX (described as silica gel column chromatography or basic silica gel column chromatography). The melting point was measured using Yanagimoto trace melting point measurement apparatus or Buechi trace melting point measurement apparatus (B-545), and shown without amendment. For ¹H-NMR spectrum, 15 tetramethylsilane was used as the internal standard, and Varian Gemini-200 (200MHz), Mercury-300 (300MHz) spectrometer, Bruker AVANCE AV300 (300MHz) and JNM-AL400 (400MHz) nuclear magnetic resonance apparatuses JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) were used for the measurement. The following abbreviations are 20 used for showing the measurement results.

s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, ddd: triple doublet, dt: double triplet, t: triplet, q: quartet, dq: double quartet, m: multiplet, br: broad, brs: broad singlet, J: coupling constant, Hz: Hertz.

25 [0137]

Reference Example 1

tert-Butyl (2-oxoethyl)carbamate

To a mixed solution of tert-butyl (2-hydroxyethyl)carbamate (10.0 g) in dimethyl sulfoxide (50 mL) 30 and triethylamine (12.3 g) was added sulfur trioxide pyridine complex (15.0 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was further stirred at room temperature for 3 hr, 1 mol/L hydrochloric acid was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The 35 separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate.

72
68

The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane-ethyl acetate=17:3→13:7) to give
5 the title compound as a pale-yellow oil (yield 6.50 g, 66%).
¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.46(9H,s), 4.08(2H,d,J=4.5Hz), 5.19(1H,brs), 9.66(1H,s).

[0138]

Reference Example 2

10 Ethyl 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,2-difluoro-3-[[4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]butanoate

Zinc powder (23.0 g) was washed with 0.1 mol/L hydrochloric acid, ethanol and diethyl ether, and dried under reduced pressure. Under an argon atmosphere, to a suspension
15 of washed zinc powder in tetrahydrofuran (300 mL) was added a solution of tert-butyl (2-oxoethyl)carbamate (35.0 g) in tetrahydrofuran (50 mL), ethyl bromodifluoroacetate (75.9 g) was gradually added dropwise under ice-cooling, and the mixture was stirred for 15 min. 1 mol/L Hydrochloric acid was
20 added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium
25 sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixed solution of tetrahydrofuran (30 mL) and pyridine (40 mL), triethylamine (19 mL), 4-dimethylaminopyridine (3.35 g) and 4-methylbenzenesulfonyl chloride (39.2 g) were added at room temperature, and the
30 mixture was stirred at for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate, and washed twice with 1 mol/L hydrochloric acid. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed
35 with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution,

73
89

water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 44.8 g, 46%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(9H, s), 2.46(3H, s), 3.26-3.43(1H, m), 3.71(1H, brs), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 4.77(1H, brs), 5.08-5.24(1H, m), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 7.80(2H, d, J=8.1Hz).

[0139]

Reference Example 3

tert-Butyl 3,3-difluoro-4-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate

To a solution of ethyl 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,2-difluoro-3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}butanoate (44.8 g) in ethyl acetate (50 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (100 mL), and the mixture was stirred for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was azeotropically distilled twice with toluene. The obtained mixture was dissolved in acetonitrile (20 mL), triethylamine (15.6 g) was added, and the mixture was stirred for 3 hr. Di-tert-butyl bicarbonate (33.6 g) and 4-dimethylaminopyridine (3.76 g) were added at room temperature and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate, and washed with 1 mol/L hydrochloric acid. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 32.0 g, 80%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.55(9H, s), 2.48(3H, s), 3.81-3.91(1H, m), 4.09-

4.18 (1H,m), 4.94-5.06 (1H,m), 7.40 (2H,d,J=8.1Hz),
7.83 (2H,d,J=8.1Hz).

[0140]

Reference Example 4

5 4,4-Difluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate

To a solution of diisopropylamine (8.76 g) in tetrahydrofuran (230 mL) was added 1.6 mol/L n-butyllithium hexane solution (51 mL) at -78°C, and the mixture was stirred
10 for 1 hr. 2-Fluoropyridine (11.2 g) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 2 hr. To the resultant pale-yellow suspension was slowly added dropwise a solution of tert-butyl 3,3-difluoro-4-[[4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (22.6g) in tetrahydrofuran (50
15 mL), and the mixture was stirred for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was heated to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl
20 acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained mixture was dissolved in dichloromethane (30 mL), trifluoroacetic acid (100 mL) was added dropwise under ice-cooling, and the mixture was stirred
25 for 4 hr while allowing the mixture to warm to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with ethyl acetate, and a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added until the mixture became neutral. The separated aqueous layer was
30 extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a
35 colorless solid (yield 10.9 g, 51%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 4.17-4.28 (1H, m), 4.42-4.54 (1H, m), 5.06-5.13 (1H, m), 7.31 (1H, ddd, J=7.6, 4.9, 1.9 Hz), 7.39 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.22-8.31 (1H, m), 8.34-8.39 (1H, m).

5 [0141]

Reference Example 5

2-Fluoro-3-(3-fluoro-1H-pyrrol-2-yl)pyridine

To a solution of 4,4-difluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (18.0 g)
10 in tetrahydrofuran (180 mL) was added sodium borohydride (3.68 g) under ice-cooling, methanol (90 mL) was further added, and the mixture was stirred for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with ethyl acetate and washed with water. The
15 separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 4,4-difluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-3-yl 4-methylbenzenesulfonate. To a suspension
20 of sodium hydride (9.74 g) in tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise a solution of 4,4-difluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-3-yl 4-methylbenzenesulfonate in tetrahydrofuran (100 mL) under ice-cooling, 15-crown-5 (32.2 g) was added, and the mixture was stirred for 3 hr. Saturated
25 aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed with 1 mol/L hydrochloric acid. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed
30 with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a
35 colorless solid (yield 6.35 g, 72%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 6.10 (1H, t, J=2.9Hz), 6.69 (1H, dt, J=4.6, 3.4Hz),
7.20-7.30 (1H, m), 8.00 (1H, dt, J=4.7, 1.7Hz),
8.25 (1H, ddd, J=10.3, 7.8, 1.9Hz), 8.69 (1H, brs).

[0142]

5 Reference Example 6

2-Fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-methylethyl)silyl]-1H-pyrrol-2-yl}pyridine

To a suspension of sodium hydride (3.32 g) in tetrahydrofuran (70 mL) was added dropwise a solution of 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pyrrol-2-yl)pyridine (5.98 g) in tetrahydrofuran (30 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (18.3 g) and tris(1-methylethyl)silyl trifluoromethanesulfonate (25.4 g) were added, and the mixture was stirred for 1 hr. The solvent was evaporated to a half volume under reduced pressure, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=19:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 10.9 g, 98%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.04 (18H, d, J=7.0Hz), 1.09-1.19 (3H, m),
6.17 (1H, dd, J=3.2, 1.5Hz), 6.70 (1H, dd, J=4.8, 3.3Hz),
7.21 (1H, ddd, J=7.3, 4.9, 1.7Hz), 7.78 (1H, ddd, J=9.3, 7.3, 2.1Hz).

[0143]

Reference Example 7

4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of N,N-dimethylformamide (717 mg) in dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (1.13 g) under ice-cooling under an argon atmosphere, and the mixture was stirred for 10 min. To the obtained suspension was added a solution of 2-fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-methylethyl)silyl]-1H-pyrrol-2-yl}pyridine (1.50 g) in dichloromethane (5 mL) and

73

the mixture was stirred under refluxing conditions for 10 hr. The reaction mixture was cooled under ice-cooling, 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (30 mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. The solvent was evaporated to a half volume under reduced pressure and the residue was partitioned by adding ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residual solid was washed with diisopropyl ether (30 mL) and filtered by suction to give the title compound as a colorless solid (yield 726 mg, 78%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.29-7.40 (2H, m), 8.11 (1H, dt, J=4.8, 1.6 Hz), 8.29 (1H, ddd, J=10.0, 7.9, 1.9 Hz), 9.22 (1H, brs), 9.90 (1H, s).

[0144]

Reference Example 8

tert-Butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

To a solution of 4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (261 mg) in tetrahydrofuran (1 mL)-methanol (2 mL) was added 40% methylamine methanol solution (4 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 20 min. Sodium borohydride (142 mg) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water (4 mL) and ethyl acetate (4 mL) were added. Di-tert-butyl bicarbonate (410 mg) was added to the obtained mixture at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was separated between ethyl acetate and an aqueous layer, and the separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 347 mg,

28
7p

86%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.46-6.94 (1H, m), 7.15-7.32 (1H, m), 8.00 (1H, dt, J=4.7, 1.7 Hz), 8.23 (1H, ddd, J=10.2, 7.9, 1.9 Hz), 8.66 (1H, brs).

5 [0145]

Reference Example 9

2-(Benzylsulfanyl)-3-methylpyridine

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 1.44 g) in tetrahydrofuran (45 mL) was added dropwise phenylmethanethiol
10 (465 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min. 2-Bromo-3-methylpyridine (2.0 g) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 60°C for 1.5 hr. The reaction mixture was diluted with water, and concentrated under reduced pressure. The residual aqueous
15 layer was extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=97:3) to give the title
20 compound as a gray oil (yield 1.79 g, 72%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.23 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=7.6, 4.9 Hz), 7.19-7.35 (5H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=4.9, 1.1 Hz).

[0146]

Reference Example 10

25 3-Methylpyridine-2-sulfonyl chloride

To a solution of 2-(benzylsulfanyl)-3-methylpyridine (1.79 g) in acetic acid (16 mL)-water (8 mL) was added N-chlorosuccinimide (3.33 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was
30 concentrated under reduced pressure, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The
35 residue was purified by silica gel column chromatography

79
78

(eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→3:2) to give the title compound as a crude pale-yellow oil (yield 153 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.78 (3H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.9, 4.5 Hz), 7.82 (1H, ddd, J=7.7, 1.5, 0.8 Hz), 8.61 (1H, dd, J=4.5, 1.1 Hz).

5 [0147]

Reference Example 11

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

10 To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 20 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) was added a solution of tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (161 mg), 15-crown-5 (110 mg), crude 3-methylpyridine-2-sulfonyl chloride (153 mg) in
15 tetrahydrofuran (1.5 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 72 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with
20 saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→11:9) to give the title compound as a colorless oil (yield 113 mg, 47%).

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.32 (2H, brs), 7.20 (1H, ddd, J=7.4, 5.0, 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.8, 4.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.8, 0.8 Hz), 7.76-7.85 (1H, m), 8.19 (1H, ddd, J=4.9, 2.0, 1.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J=4.5, 0.9 Hz).

30 [0148]

Reference Example 12

2-(Benzylsulfonyl)-4-methylpyridine

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 512 mg) in tetrahydrofuran (45 mL) was added dropwise phenylmethanethiol
35 (1.52 g) at room temperature, 2-bromo-4-methylpyridine (2.0 g)

was added, and the mixture was stirred at 60°C for 72 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=24:1) to give the title compound as a brown oil (yield 1.40 g, 56%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.26(3H,s), 4.43(2H,s), 6.82(1H,d,J=5.1Hz), 6.99(1H,s), 7.17-7.32(3H,m), 7.35-7.44(2H,m), 8.31(1H,d,J=5.1Hz).

[0149]

Reference Example 13

4-Methylpyridine-2-sulfonyl fluoride

To a solution of 2-(benzylsulfanyl)-4-methylpyridine (1.40 g) in acetic acid (10 mL)-water (5 mL) was added N-chlorosuccinimide (3.48 g) under ice-cooling, and the mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 4 hr. Potassium fluoride (379 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 18 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The separated aqueous layer was extracted with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give the title compound as a crude pale-yellow oil (yield 343 mg, 30%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.54(3H,s), 7.50(1H,dt,J=4.9,0.7Hz), 7.95(1H,d,J=0.8Hz), 8.69(1H,d,J=4.9Hz).

[0150]

Reference Example 14

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-

87
77

yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension (3 mL) of sodium hydride (60% in oil, 60 mg) in tetrahydrofuran were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)methylcarbamate (323 mg), 15-crown-5 (330 mg) and 4-methylpyridine-2-sulfonyl fluoride (343 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 41 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 333 mg, 70%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H,s), 2.38(3H,s), 2.86(3H,s), 4.27(2H,brs), 7.27-7.34(3H,m), 7.36(1H,s), 7.87(1H,ddd, J=9.2, 7.5, 1.9Hz), 8.26(1H,d, J=3.8Hz), 8.45(1H,d, J=4.9Hz).

[0151]

Reference Example 15

2-(Benzylsulfanyl)-5-fluoropyridine

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 440 mg) in tetrahydrofuran (40 mL) was added dropwise phenylmethanethiol (1.37 g) at room temperature, 2-bromo-5-fluoropyridine (1.76 g) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 60°C for 5 hr. The reaction mixture was diluted with water and concentrated under reduced pressure. The residual aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=97:3) to give the title compound as a crude brown oil (yield 244 mg).

[0152]

Reference Example 16

5-Fluoropyridine-2-sulfonyl fluoride

To a solution of crude 2-(benzylsulfanyl)-5-fluoropyridine (244 mg) in acetic acid (3 mL)-water (1.5 mL) was added N-chlorosuccinimide (594 mg) under ice-cooling, and the mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 2 hr. Potassium fluoride (65 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a crude colorless solid (yield 69 mg, 35%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.75 (1H, ddd, J=8.7, 7.4, 2.7 Hz), 8.20 (1H, dd, J=8.8, 4.1 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.8 Hz).

[0153]

Reference Example 17

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 40 mg) in tetrahydrofuran (2.5 mL) were added tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (162 mg), 15-crown-5 (220 mg) and 5-fluoropyridine-2-sulfonyl fluoride (120 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 28 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under

83
79

reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→7:3) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 69 mg, 29%).

- 5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H,s), 2.88(3H,s), 4.27(2H,brs), 7.24-7.34(2H,m), 7.52(1H,ddd,J=8.7,7.5,2.8Hz), 7.68(1H,dd,J=8.7,4.1Hz), 7.85(1H,ddd,J=9.2,7.4,2.0Hz), 8.27(1H,ddd,J=4.8,1.8,0.9Hz), 8.45(1H,d,J=2.6Hz).
[0154]

10 Reference Example 18

2-(Benzylsulfanyl)-4-methoxypyridine

To a solution of 2-chloro-4-methoxypyridine (786 mg) in toluene (10 mL) were added phenylmethanethiol (683 mg), N,N-diisopropylethylamine (1.56 g),

- 15 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (202 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (256 mg), and the mixture was stirred at 80°C for 26 hr under an argon atmosphere. The reaction mixture was filtered through silica gel and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue
20 was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=19:1) to give the title compound as an orange oil (yield 454 mg, 38%).

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.79(3H,s), 4.43(2H,s), 6.57(1H,dd,J=5.9,2.5Hz), 6.68(1H,d,J=2.3Hz), 7.19-7.34(3H,m), 7.36-7.44(2H,m),
25 8.27(1H,d,J=5.7Hz).
[0155]

Reference Example 19

- tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate
30

- To a solution of 2-(benzylsulfanyl)-4-methoxypyridine (453 mg) in acetic acid (4 mL)-water (2 mL) was added N-chlorosuccinimide (1.10 g) under ice-cooling, gradually warmed to room temperature and the mixture was stirred for 5 hr. The
35 reaction mixture was concentrated under reduced pressure,

80

diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1→1:1) to give crude 4-methoxypyridine-2-sulfonyl chloride as a pale-yellow oil. Then, to a suspension of sodium hydride (60% in oil, 30 mg) in tetrahydrofuran (2.5 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (162 mg), 15-crown-5 (165 mg) and a solution of crude 4-methoxypyridine-2-sulfonyl chloride obtained above in tetrahydrofuran (2 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=17:3→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 96 mg, yield of 2 steps 9%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H,s), 2.87(3H,s), 3.84(3H,s), 4.27(2H,brs), 6.94(1H,dd,J=5.6,2.4Hz), 7.07(1H,d,J=2.4Hz), 7.28(1H,dd,J=5.3,2.1Hz), 7.31(1H,d,J=5.7Hz), 7.87(1H,ddd,J=9.2,7.5,1.8Hz), 8.26(1H,d,J=4.7Hz), 8.39(1H,d,J=5.7Hz).

[0156]

Reference Example 20

3-(Benzylsulfanyl)-5-fluoropyridine

To a solution of 3-bromo-5-fluoropyridine (522 mg) in toluene (5 mL) were added phenylmethanethiol (370 mg), N,N-diisopropylethylamine (831 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (108 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (138 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 2 hr.

25
81

The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated under
5 reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=10:1) to give the title compound as an orange oil (yield 587 mg, 90%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.13(2H,s), 7.23-7.33(6H,m), 8.25-8.26(1H,m),
10 8.30-8.31(1H,m).

[0157]

Reference Example 21

5-Fluoropyridine-3-sulfonyl chloride

To a solution of 3-(benzylsulfanyl)-5-fluoropyridine (573
15 mg) in acetic acid (7.5 mL)-water (2.5 mL) was added N-chlorosuccinimide (1.40 g) at room temperature and the mixture was stirred for 1.5 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with
20 saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotropically distilled with toluene and purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→7:3) to give the title compound as a colorless oil (yield 376
25 mg, 74%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.04(1H,ddd,J=7.0,2.7,2.0Hz),
8.85(1H,d,J=2.6Hz), 9.10(1H,dd,J=1.1,0.8Hz).

[0158]

Reference Example 22

30 tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 20 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-
35 fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (162

86
82

mg), 15-crown-5 (132 mg) and a solution of 5-fluoropyridine-3-sulfonyl chloride (127 mg) in tetrahydrofuran (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→7:3) to give the title compound as a colorless oil (yield 224 mg, 93%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.28-7.36 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.73-7.86 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.7 Hz).

[0159]

Reference Example 23

3-(Benzylsulfanyl)-4-methylpyridine

To a solution of 3-bromo-4-methylpyridine (1.0 g) in toluene (12 mL) were added phenylmethanethiol (794 mg), N,N-diisopropylethylamine (1.65 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (213 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (269 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 1.5 hr. The reaction mixture was filtered through silica gel, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1→1:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 740 mg, 59%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.14-7.35 (5H, m), 8.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.45 (1H, s).

[0160]

Reference Example 24

4-Methylpyridine-3-sulfonyl chloride

To a solution of 3-(benzylsulfanyl)-4-methylpyridine (740 mg) in acetic acid (9 mL)-water (3 mL) was added N-

87
83

chlorosuccinimide (1.84 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers
5 were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotropically distilled with toluene and purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl
10 acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a crude colorless oil (yield 676 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.82(3H,s), 7.34-7.44(1H,m), 8.77(1H,d,J=4.9Hz), 9.19(1H,s).

[0161]

15 Reference Example 25

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 24 mg) in
20 tetrahydrofuran (2 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (161 mg), 15-crown-5 (132 mg) and a solution of crude 4-methylpyridine-3-sulfonyl chloride (125 mg) in tetrahydrofuran (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 1
25 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was
30 purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=17:3→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 127 mg, 53%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49(9H,s), 2.36(3H,s), 2.92(3H,s), 4.32(2H,s), 7.19(1H,d,J=5.1Hz), 7.23-7.31(1H,m), 7.41(1H,brs),
35 7.82(1H,dt,J=8.3,1.9Hz), 8.18-8.26(2H,m), 8.58(1H,d,J=5.1Hz).

28
84

[0162]

Reference Example 26

3-(Benzylsulfanyl)-5-methylpyridine

To a solution of 3-bromo-5-methylpyridine (888 mg) in
5 toluene (10 mL) were added phenylmethanethiol (705 mg), N,N-
diisopropylethylamine (1.47 g),
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (189 mg) and 4,5-
bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (239 mg), and the
mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 1.5
10 hr. The reaction mixture was filtered through silica gel, and
the filtrate was concentrated under reduced pressure. The
residue was purified by silica gel column chromatography
(eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→17:3) to give the title
compound as a yellow oil (yield 1.06 g, 95%).
15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.26 (3H, d, J=0.8 Hz), 4.09 (2H, s), 7.20-7.33 (5H, m),
7.37 (1H, dt, J=2.1, 0.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=1.3 Hz),
8.33 (1H, d, J=2.1 Hz).

[0163]

Reference Example 27

20 5-Methylpyridine-3-sulfonyl chloride

To a solution of 3-(benzylsulfanyl)-5-methylpyridine
(1.06 g) in acetic acid (15 mL)-water (5 mL) was added N-
chlorosuccinimide (2.63 g) at room temperature and the mixture
was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated
25 under reduced pressure, diluted with water and extracted twice
with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with
saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and
concentrated under reduced pressure. The residue was purified
by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl
30 acetate=19:1→17:3) to give the title compound as a colorless
oil (yield 700 mg, 74%).
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.52 (3H, s), 7.96-8.22 (1H, m), 8.78 (1H, d, J=1.5 Hz),
9.06 (1H, d, J=2.3 Hz).

[0164]

35 Reference Example 28

89
45

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 24 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (323 mg), 15-crown-5 (264 mg) and a solution of 4-methylpyridine-3-sulfonyl chloride (249 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 370 mg, 77%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H,s), 2.35(3H,d,J=0.4Hz), 2.86(3H,s), 4.26(2H,brs), 7.26(1H,s), 7.32(1H,ddd,J=7.3,5.2,1.5Hz), 7.38(1H,brs), 7.76-7.90(1H,m), 8.25-8.34(1H,m), 8.46(1H,d,J=2.1Hz), 8.63(1H,d,J=1.5Hz).

[0165]

Reference Example 29

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 31 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (100 mg), 15-crown-5 (170 mg), 6-methylpyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (91 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 1.5 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous

90
26

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=17:3→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 123 mg, 83%).

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H,s), 2.62(3H,s), 2.86(3H,s), 4.26(2H,s), 7.20(1H,d,J=8.0Hz), 7.27-7.34(2H,m), 7.51(1H,dd,J=8.0,1.9Hz), 7.76-7.86(1H,m), 8.27-8.36(1H,m), 8.50(1H,d,J=2.3Hz).

[0166]

Reference Example 30

10 3-(Benzylsulfanyl)-2-methylpyridine

To a solution of 3-bromo-2-methylpyridine (1.0 g) in toluene (12 mL) were added phenylmethanethiol (794 mg), N,N-diisopropylethylamine (1.65 g),

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (213 mg) and 4,5-
15 bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (269 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 4 hr. The reaction mixture was filtered through silica gel, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:
20 hexane-ethyl acetate=9:1→3:1) to give the title compound as a yellow solid (yield 742 mg, 59%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.56(3H,s), 4.08(2H,s), 7.03(1H,dd,J=7.6,5.0Hz), 7.21-7.34(5H,m), 7.48(1H,dd,J=7.8,1.6Hz), 8.30(1H,dd,J=4.8,1.6Hz).

25 [0167]

Reference Example 31

2-Methylpyridine-3-sulfonyl chloride

To a solution of 3-(benzylsulfanyl)-2-methylpyridine (731 mg) in acetic acid (9 mL)-water (3 mL) was added N-
30 chlorosuccinimide (1.81 g) at room temperature and the mixture was stirred for 4 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and
35 concentrated under reduced pressure. The residue was purified

9/1
87

by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give the title compound as a colorless oil (yield 175 mg, 27%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 7.40 (1H, dd, J=8.1, 4.7 Hz),
5 8.33 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 8.80 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz).

[0168]

Reference Example 32

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(2-
methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-
10 yl)methyl)methylcarbamate

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 34 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (226 mg), 15-crown-5 (185 mg) and a solution of 2-methylpyridine-3-
15 sulfonyl chloride (174 mg) in tetrahydrofuran (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with
20 saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=17:3→1:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 288 mg, 86%).

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.32 (2H, s),
7.03 (1H, dd, J=8.1, 4.7 Hz), 7.21-7.26 (1H, m),
7.34 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.42 (1H, brs),
7.79 (1H, ddd, J=9.2, 7.3, 2.1 Hz), 8.19-8.26 (1H, m),
8.63 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

30 [0169]

Reference Example 33

2-(Benzylsulfanyl)-5-methoxypyridine

To a solution of 2-bromo-5-methoxypyridine (1.13 g) in toluene (15 mL) were added phenylmethanethiol (820 mg), N,N-
35 diisopropylethylamine (1.71 g),

92
88

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (220 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (278 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 3 hr. The reaction mixture was filtered through silica gel, and the
5 filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=49:1→19:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 1.47 g, quantitative).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.83(3H,s), 4.37(2H,s), 6.99-7.10(2H,m), 7.19-
10 7.31(3H,m), 7.33-7.40(2H,m), 8.21(1H,dd,J=2.6,0.9Hz).

[0170]

Reference Example 34

5-Methoxypyridine-2-sulfonyl chloride

To a solution of 2-(benzylsulfanyl)-5-methoxypyridine
15 (1.47 g) in acetic acid (9 mL)-water (3 mL) was added N-chlorosuccinimide (3.20 g) at room temperature and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with
20 saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→17:3) to give the title compound as a colorless solid (yield 984 mg, 79%).

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.00(3H,s), 7.38(1H,dd,J=8.9,2.8Hz), 8.08(1H,d,J=8.7Hz), 8.43(1H,d,J=2.8Hz).

[0171]

Reference Example 35

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate
30

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 168 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (970
35 mg), 15-crown-5 (925 mg) and a solution of 5-methoxypyridine-

93
87

2-sulfonyl chloride (984 mg) in tetrahydrofuran (15 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture concentrated under reduced pressure to a half volume, diluted with water, and extracted with ethyl acetate.

5 The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=17:3→1:1)

10 to give the title compound as a yellow oil (yield 1.38 g, 93%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H,s), 2.87(3H,s), 3.91(3H,s), 4.26(2H,brs), 7.16(1H,dd,J=8.8,2.9Hz), 7.24-7.30(1H,m), 7.32(1H,d,J=5.5Hz), 7.52(1H,d,J=8.9Hz), 7.87(1H,ddd,J=9.2,7.4,2.1Hz), 8.23(1H,d,J=2.4Hz),

15 8.26(1H,ddd,J=4.9,1.9,0.9Hz).

[0172]

Reference Example 36

5-Chloropyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate

To a solution of 5-chloropyridin-3-ol (1.30 g) in

20 tetrahydrofuran (50 mL) were added triethylamine (1.21 g) and N-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (3.93 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 20 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with ethyl acetate and washed with 1

25 mol/L hydrochloric acid. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography

30 (eluent: hexane-ethyl acetate=99:1→19:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 1.73 g, 66%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.69(1H,t,J=2.3Hz), 8.52(1H,d,J=2.3Hz), 8.64(1H,d,J=1.9Hz).

[0173]

35 Reference Example 37

98
88

3-(Benzylsulfanyl)-5-chloropyridine

To a solution of 5-chloropyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate (1.73 g) in toluene (15 mL) were added phenylmethanethiol (861 mg), N,N-diisopropylethylamine (1.88 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (121 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (153 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 3 hr. The reaction mixture was filtered through silica gel, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane-ethyl acetate=19:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 1.63 g, quantitative).
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.12 (2H, s), 7.21-7.36 (5H, m), 7.53 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.36 (2H, d, J=1.9 Hz).

[0174]

Reference Example 38

5-Chloropyridine-3-sulfonyl chloride

To a solution of 3-(benzylsulfanyl)-5-chloropyridine (1.63 g) in acetic acid (9 mL)-water (3 mL) was added N-chlorosuccinimide (3.53 g) at room temperature and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotropically distilled with toluene and purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=49:1→9:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 1.26 g, 90%).
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.29 (1H, t, J=2.2 Hz), 8.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.12 (1H, d, J=1.9 Hz).

[0175]

Reference Example 39

tert-Butyl ({1-[(5-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

9/5
8/1

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 52 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) were added tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (323 mg), 15-crown-5 (286 mg) and a solution of 5-chloropyridine-3-sulfonyl chloride (318 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 20 min. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→7:3) to give the title compound as a colorless oil (yield 391 mg, 78%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, ddd, J=7.3, 5.2, 1.5 Hz), 7.61 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.80 (1H, ddd, J=9.2, 7.5, 1.9 Hz), 8.26-8.38 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.3 Hz).
[0176]

Example 1

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of tert-butyl {[4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (107 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (1 mL) were added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column

96
90

chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give
1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-
yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine as a pale-
yellow oil (yield 45 mg, 54%). A solution of the obtained 1-
5 {4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(3-methylpyridin-2-
yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine in ethyl
acetate (2 mL) was added dropwise to a solution of fumaric acid
(14 mg) in ethanol (2 mL) and the mixture was concentrated
under reduced pressure. The residue was recrystallized from
10 ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a white
solid (yield 51 mg, 88%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35(3H,s), 2.38(3H,s), 3.73(2H,s),
6.53(2H,s), 7.32-7.39(1H,m), 7.48(1H,d,J=5.7Hz),
7.63(1H,dd,J=7.8,4.4Hz), 7.74-7.83(1H,m), 7.93(1H,d,J=7.6Hz),
15 8.27(1H,d,J=4.2Hz), 8.41(1H,d,J=4.5Hz), 3H not detected.

[0177]

Example 2

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-
yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine
20 hydrochloride

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-
fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-
pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (333 mg) in ethyl acetate
(2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen
25 chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was
stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was
concentrated under reduced pressure, and the residue was
recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title
compound as a white solid (yield 191 mg, 66%).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.37(3H,s), 2.56(3H,s), 4.05(2H,s),
7.45(1H,ddd,J=7.3,5.0,1.7Hz), 7.54(1H,s), 7.59-7.66(1H,m),
7.77-7.90(2H,m), 8.33-8.40(1H,m), 8.55(1H,d,J=4.9Hz),
9.11(2H,brs).

[0178]

35 Example 3

97
91

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (69 mg) in ethyl acetate (1.5 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a white solid (yield 31 mg, 51%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.58(3H,s), 4.07(2H,s), 7.41-7.49(1H,m), 7.80(1H,d,J=5.5Hz), 7.82-7.91(2H,m), 8.05(1H,dt,J=8.6,2.8Hz), 8.36(1H,ddd,J=4.9,1.9,0.9Hz), 8.78(1H,d,J=2.8Hz), 8.97(2H,brs). [0179]

Example 4

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (94 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a white solid (yield 65 mg, 79%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.57(3H,s), 3.87(3H,s), 4.06(2H,s), 7.17(1H,d,J=2.3Hz), 7.33(1H,dd,J=5.7,2.7Hz), 7.46(1H,ddd,J=6.9,5.2,1.5Hz), 7.80(1H,d,J=5.7Hz), 7.89(1H,ddd,J=9.3,7.6,1.7Hz), 8.30-8.39(1H,m), 8.51(1H,d,J=5.7Hz), 9.01(2H,brs).

[0180]

98
92

Example 5

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

5 To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (224 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at
10 room temperature for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a white solid (yield 127 mg, 65%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.58(3H,s), 4.05(2H,s), 7.46-7.55(1H,m),
15 7.87-7.97(2H,m), 8.03(1H,dt,J=7.6,2.3Hz), 8.42(1H,d,J=4.2Hz), 8.49(1H,s), 9.04(1H,d,J=2.3Hz), 9.09(2H,brs).

[0181]

Example 6

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate
20

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (127 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (0.5 mL) was added 4N hydrogen chloride-
25 ethyl acetate solution (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The separated
30 aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-
35 methylmethanamine as a pale-yellow oil (yield 97 mg, 97%). A

99
93

solution of the obtained 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine in ethyl acetate (2 mL) was added dropwise to a solution of fumaric acid (30 mg) in ethanol (2 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a white solid (yield 103 mg, 81%).

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 2.33(3H,s), 2.40(3H,s), 3.76(2H,s), 6.53(2H,s), 7.43(1H,ddd,J=7.3,5.1,1.8Hz), 7.52(1H,d,J=5.1Hz), 7.72(1H,d,J=5.7Hz), 7.85(1H,ddd,J=9.5,7.4,1.9Hz), 8.14(1H,s), 8.32(1H,ddd,J=4.9,1.9,0.9Hz), 8.70(1H,d,J=5.1Hz), 3H not detected.

[0182]

Example 7

15 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (370 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine as a pale-yellow oil (yield 256 mg, 88%). A solution of the obtained 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine in ethyl acetate (2 mL) was added dropwise to a solution of fumaric acid (78 mg) in ethanol (2 mL) and

100
97

concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol-water to give the title compound as a white solid (yield 288 mg, 87%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.33(3H,s), 2.35(3H,s), 3.70(2H,s),
5 6.54(2H,s), 7.50(1H,ddd,J=7.3,5.1,1.9Hz), 7.63-7.71(2H,m),
7.90(1H,ddd,J=9.6,7.5,2.0Hz), 8.36-8.41(1H,m),
8.42(1H,d,J=2.3Hz), 8.76(1H,d,J=1.3Hz), 3H not detected.

[0183]

Example 8

10 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine 0.5 fumarate

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (123 mg) in ethyl acetate
15 (2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate
20 solution, and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column
25 chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine as a colorless oil (yield 88 mg, 91%). A solution of the obtained 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine in ethyl
30 acetate (2 mL) was added dropwise to a solution of fumaric acid (27 mg) in ethanol (2 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol-water to give the title compound as a white solid (yield 78 mg, 77%).
35 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.30(3H,s), 2.56(3H,s), 3.61(2H,s),

6.51 (1H, s), 7.45-7.53 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=5.7 Hz),
7.79 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.91 (1H, ddd, J=9.6, 7.5, 1.9 Hz), 8.35-
8.40 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=2.3 Hz), 2H not detected.

[0184]

5 Example 9

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (288 mg) in ethyl acetate (2 mL) and 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The separated aqueous layer was extracted again with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine as a colorless oil (yield 220 mg, 97%). A solution of the obtained 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine in ethyl acetate (3 mL) was added dropwise to a solution of fumaric acid (67 mg) in ethanol (3 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a white solid (yield 253 mg, 88%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.1, 4.7 Hz), 7.42 (1H, ddd, J=7.2, 5.1, 1.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.84 (1H, ddd, J=9.6, 7.5, 1.9 Hz), 8.28-8.34 (1H, m), 8.73 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz), 3H not detected.

35 [0185]

102
98

Example 10

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

5 To a solution of tert-butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (1.38 g) in ethyl acetate (6 mL) and 2-propanol (3 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (9 mL), and the mixture was
10 stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol-water to give the title compound as a white solid (yield 1.06 g, 88%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.54(3H,s), 3.91(3H,s), 4.03(2H,s), 7.38-
15 7.46(1H,m), 7.51-7.58(1H,m), 7.62-7.70(1H,m), 7.75-7.87(2H,m), 8.33(1H,dt,J=4.7,0.8Hz), 8.36(1H,d,J=3.0Hz), 9.20(2H,brs).

[0186]

Example 11

1-{1-[(5-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

To a solution of tert-butyl ({1-[(5-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (391 mg) in ethyl acetate (2 mL) and
25 2-propanol (1 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a white solid
30 (yield 298 mg, 95%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.57(3H,s), 4.05(2H,s),
7.52(1H,ddd,J=7.3,5.1,1.9Hz), 7.93(1H,ddd,J=9.6,7.5,2.0Hz),
8.01(1H,d,J=5.5Hz), 8.11(1H,t,J=2.2Hz),
8.43(1H,ddd,J=4.9,1.8,0.8Hz), 8.57(1H,d,J=2.1Hz),
35 9.05(1H,d,J=2.1Hz), 9.33(2H,brs).

103
97

[0187]

Example 12

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

- 5 The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example 17 and Example 3 and using 6-bromo-3-fluoro-2-methylpyridine.

[0188]

Example 13

- 10 1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example 17 and Example 3 and using 2-bromo-5-fluoro-4-methylpyridine.

- 15 [0189]

Example 14

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

- tert-Butyl group is removed from 4-tert-butoxy-2,5-difluoropyridine, and the resulting compound is methylated to give 2,5-difluoro-4-methoxypyridine, which is then subjected to synthesis in the same manner as in Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example 17 and Example 3.

[0190]

- 25 Example 15

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

- The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 20, Reference Example 21, Reference Example 22 and Example 5 and using 3-bromo-5-methoxypyridine.

[0191]

Example 16

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

- 35 5-Chloro-3-fluoro-2-methylpyridine is synthesized from 5-

104
98

chloro-3-fluoro-2-iodopyridine by a boronic acid coupling reaction and the resulting compound is subjected to synthesis in the same manner as in Reference Example 20, Reference Example 21, Reference Example 22 and Example 5.

5 [0192]

Example 17

1-{1-[(4,6-Dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

The compound is synthesized in the same manner as in
10 Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example 17 and Example 3 and using 2-bromo-4,6-dimethylpyridine.

[0193]

Example 18

1-{1-[(5-Chloropyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-
15 fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 17 and Example 3 and using 5-chloropyridine-2-sulfonyl chloride.

[0194]

20 Example 19

1-{1-[(5,6-Dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example
25 17 and Example 3 and using 6-bromo-2,3-dimethylpyridine.

[0195]

Example 20

1-{1-[(4,5-Dimethylpyridin-2-yl)sulfonyl]-4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine

30 The compound is synthesized in the same manner as in Reference Example 15, Reference Example 16, Reference Example 17 and Example 3 and using 2-bromo-4,5-dimethylpyridine.

[0196]

Example 21

35 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-

105
991

yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (751 mg) was dissolved in saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 647 mg, 95%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.38(3H,s), 2.45(3H,s), 3.64(2H,s), 7.23-7.30(2H,m), 7.33(1H,d,J=5.7Hz), 7.36(1H,s), 7.88(1H,ddd,J=9.3,7.4,1.9Hz), 8.22-8.29(1H,m), 8.45(1H,d,J=4.5Hz), 1H not detected.

[0197]

Example 22

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine

tert-Butyl ({4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (780 mg) was dissolved in saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1→3:7) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 619 mg, 87%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.46(3H,s), 3.65(2H,s), 7.28-7.36(2H,m), 7.41(1H,dt,J=7.3,2.2Hz), 7.80(1H,ddd,J=9.2,7.4,2.0Hz), 8.28-8.39(1H,m), 8.48(1H,s), 8.68(1H,d,J=2.6Hz), 1H not detected.

[0198]

Example 23

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of fumaric acid (58 mg) in ethanol (2 mL)

106
100

was added a solution of 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine (189 mg) in ethyl acetate (2 mL), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue
5 was recrystallized from ethanol to give the title compound as a white solid (yield 224 mg, 91%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35-2.40(6H,m), 3.73(2H,s), 6.53(2H,s),
7.44(1H,ddd,J=7.3,5.1,1.8Hz), 7.49-7.55(2H,m),
7.59(1H,d,J=4.9Hz), 7.86(1H,ddd,J=9.5,7.4,1.9Hz), 8.27-
10 8.39(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.9Hz), 3H not detected.

[0199]

Example 24

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine succinate

15 To a solution of succinic acid (59 mg) in ethanol (2 mL) was added a solution of 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine (189 mg) in ethyl acetate (2 mL) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue
20 was recrystallized from ethanol-water to give the title compound as a white solid (yield 232 mg, 93%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.34(3H,s), 2.36(4H,s), 2.37(3H,s),
3.66(2H,s), 7.39-7.49(2H,m), 7.52(1H,s), 7.55-7.63(1H,m),
7.86(1H,ddd,J=9.5,7.4,1.9Hz), 8.34(1H,ddd,J=4.9,1.9,0.9Hz),
25 8.54(1H,d,J=4.9Hz), 3H not detected.

[0200]

Example 25

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine 0.5 fumarate

30 To a solution of fumaric acid (36 mg) in ethanol (2 mL) was added a solution of 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine (120 mg) in ethyl acetate (2 mL) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue
35 was recrystallized from ethanol to give the title compound as

103
101

a white solid (yield 113 mg, 82%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.32 (3H, s), 3.63 (2H, s), 6.52 (1H, s),
7.50 (1H, ddd, J=7.3, 5.1, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J=5.7 Hz),
7.94 (1H, ddd, J=9.6, 7.5, 2.0 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.31-8.42 (1H, m),
5 8.48 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=2.8 Hz), 2H not detected.

[0201]

Example 26

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine succinate

10 A solution of succinic acid (46 mg) in ethanol (4 mL) was added to 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine (150 mg), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from
15 ethanol to give the title compound as a white solid (yield 167 mg, 85%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.33 (3H, s), 2.38 (4H, s), 3.64 (2H, s),
7.50 (1H, ddd, J=7.2, 5.0, 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J=5.7 Hz),
7.94 (1H, ddd, J=9.6, 7.5, 2.0 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m),
20 8.44-8.53 (1H, m), 9.01 (4H, d), 3H not detected.

[0202]

Example 27

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine L-tartrate

25 A solution of L-tartaric acid (59 mg) in ethanol (4 mL) was added to 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine (150 mg), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from
30 ethanol to give the title compound as a white solid (yield 184 mg, 88%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.44 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.00 (2H, s),
7.51 (1H, ddd, J=7.3, 5.2, 1.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.7 Hz),
7.93 (1H, ddd, J=9.5, 7.4, 1.9 Hz), 8.00 (1H, dt, J=7.8, 2.3 Hz), 8.38-
35 8.43 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 5H not detected.

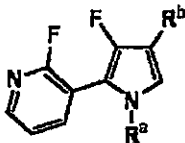
108
102

[0203]

The structures of the compounds described in Reference Examples are shown in Tables 1-2.

[0204]

5 Table 1

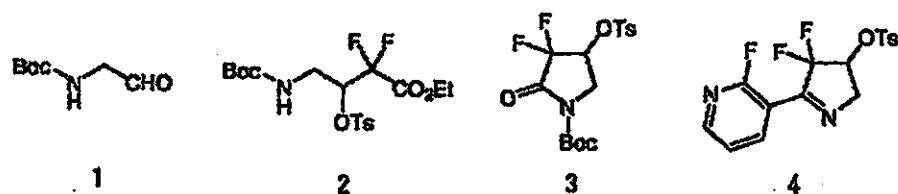


Ref. Ex. No.	R ^a	R ^b	Ref. Ex. No.	R ^a	R ^b
5	H	H	28		
6		H	29		
7	H	CHO	32		
8	H		35		
11			39		
14					
17					
19					
22					
25					

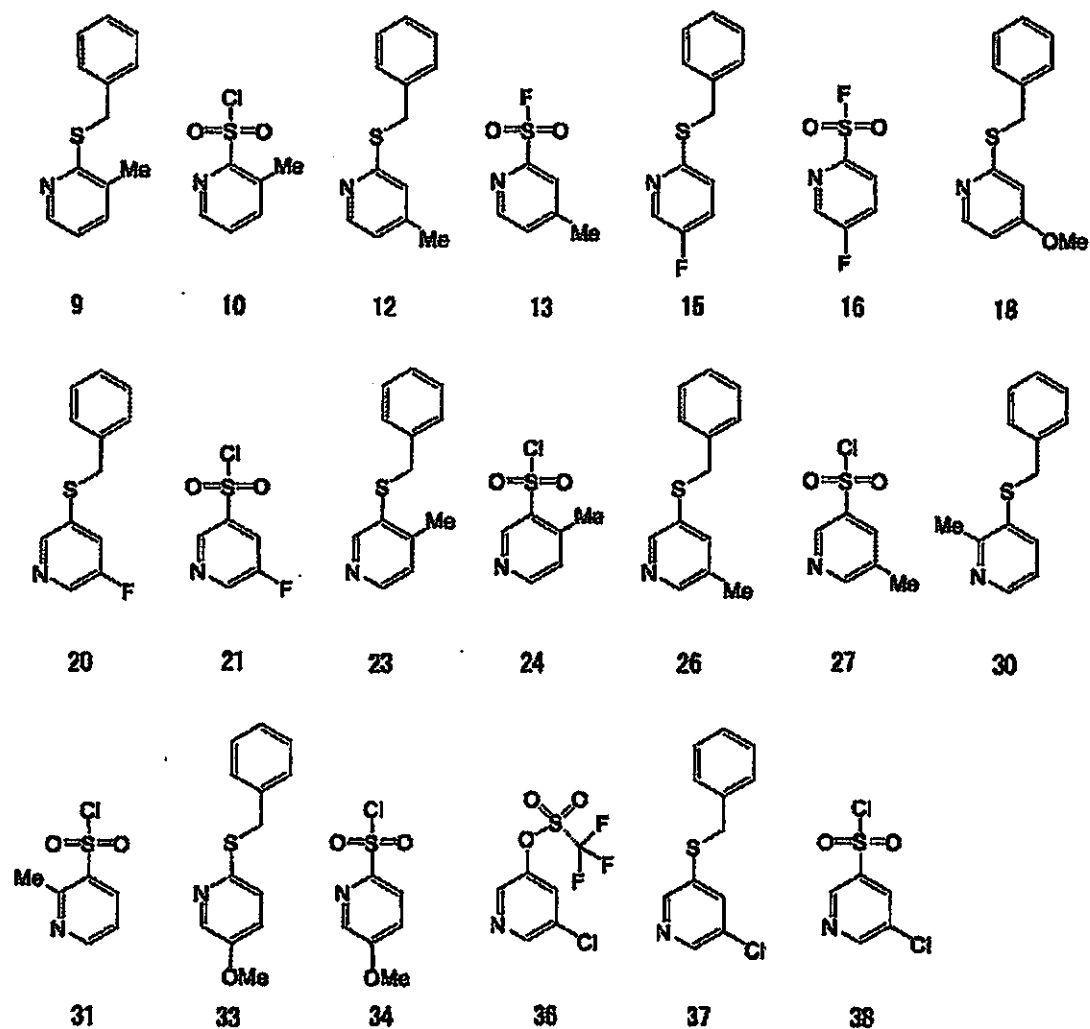
[0205]

Table 2

Structural formulas of Reference Examples 1-4



Other structural formulas of Reference Examples 9-39



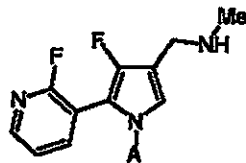
[0206]

The structures of the compounds described in Examples are shown in Table 3.

[0207]

40
104

Table 3



Ex.No.	A	addition salt	Ex.No.	A	addition salt
1			11		HCl
2		HCl	21		
3		HCl	22		
4		HCl	23		
5		HCl	24		
6			25		
7			26		
8			27		
9					
10		HCl			

[0208]

5 Experimental Example 1

Proton potassium - adenosine triphosphatase (H^+, K^+ -ATPase)
inhibitory activity test

According to the method [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] of Wallmark et. al., a gastric mucous membrane microsomal fraction was prepared from the stomach of swine. First, the stomach was removed, washed with tap water, 5 immersed in 3 mol/L brine, and the surface of the mucous membrane was wiped with a paper towel. The gastric mucous membrane was detached, chopped, and homogenized in a 0.25 mol/L saccharose solution (pH 6.8) containing 1 mmol/L EDTA and 10 mmol/L tris-hydrochloric acid using polytron 10 (Kinematica). The obtained homogenate was centrifuged at 20,000xg for 30 min and the supernatant was centrifuged at 100,000xg for 90 min. The precipitate was suspended in 0.25 mol/L saccharose solution, superimposed on a 0.25 mol/L saccharose solution containing 7.5% Ficoll, and centrifuged at 15 100,000xg for 5 hr. The fraction containing the interface between the both layers was recovered, and centrifugally washed with 0.25 mol/L saccharose solution. The obtained microsomal fraction was used as a proton, potassium - adenosine triphosphatase standard product.

20 [0209]

To 40 μ L of a 50 mmol/L HEPES-tris buffer (5 mmol/L magnesium chloride, 10 mmol/L potassium chloride, 10 μ mol/L valinomycin, pH=6.5) containing 2.5 μ g/mL (based on the protein concentration) of the enzyme standard product was added a test 25 compound (5 μ L) dissolved in a 10% aqueous dimethyl sulfoxide solution, and the mixture was incubated at 37°C for 30 min. The enzyme reaction was started by adding 5 μ L of a 2 mmol/L adenosine triphosphate tris salt solution (50 mmol/L HEPES-tris buffer (5 mmol/L magnesium chloride, pH 6.5)). The enzyme 30 reaction was carried out at 37°C for 20 min, and 15 μ L of a malachite green solution (0.12% malachite green solution in sulfuric acid (2.5 mol/L), 7.5% ammonium molybdate and 11% Tween 20 were mixed at a ratio of 100:25:2) was added to quench the reaction. After allowing to stand at room 35 temperature for 15 min, the resulting reaction product of

1/25
106

inorganic phosphorus with malachite green was colorimetrically determined at a wavelength of 620 nm. In addition, the amount of the inorganic phosphoric acid in the reaction solution free of potassium chloride was measured in the same manner, which
5 was subtracted from the inorganic phosphoric acid amount in the presence of potassium chloride to determine the proton, potassium - adenosine triphosphatase activity. The inhibitory rate (%) was determined from the activity value of the control and the activity values of various concentrations of the test
10 compound, and the 50% inhibitory concentration (IC₅₀) of the proton, potassium - adenosine triphosphatase was determined. The results are shown in Table 4.

[0210]

Experimental Example 2

15 The pKa values were calculated using Physchem Batch (Ver. 10) (Advanced Chemistry Development, Inc.). The results are shown in Table 4.

[0211]

Experimental Example 3

20 ATP content test

Human liver cancer-derived cell line HepG2 (ATCC No. HB-8065) was passaged using Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM; Invitrogen) containing 10% fetal bovine serum (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L sodium pyruvate (Invitrogen),
25 2 mmol/L L-glutamine (Invitrogen), 50 IU/mL penicillin (Invitrogen) and 50 µg/mL streptomycin (Invitrogen) at 5% CO₂, 37°C. The test reagent was prepared with DMSO to 10 mM, and further diluted with DMEM medium containing 0.5% FBS, 1 mmol/L sodium pyruvate, 2 mmol/L L-glutamine, 50 IU/mL penicillin and
30 50 µg/mL streptomycin to a final concentration of DMSO of 0.1%. HepG2 (2×10⁴ cells/well) was cultured on a 96 well white plate (Costar) with the test reagent at 5% CO₂, 37°C. After culture for one day, the intracellular ATP content was measured using ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). The results are shown
35 in Table 4 (n≥3, average value ± SD) as a relative value (%) to

113
107

control (without addition of drug).

[0212]

Experimental Example 4

Caspase-3/7 activity test

5 The Caspase-3/7 activity in the cells cultured for one day by a method similar to that in Experimental Example 3 was measured using Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega). The results are shown in Table 4 ($n \geq 3$, average value $\pm$ SD) as relative activity (%) of each reagent based on the maximum value of
10 Caspase-3/7 activity when exposed to Staurosporine (100%), and the activity without addition of a test reagent (0%).

[0213]

Experimental Example 5

Measurement of perfusate pH in anesthetized rat stomach

15 reperfusion model

Jcl:SD male rats (8-week-old) were fasted for about 24 hr and used for the experiment. The test compounds were dissolved in a DMAA:PEG400=1:1 solution to the dose of 1 mL/kg. Under anesthesia with urethane (1.2 g/kg, i.p.), cannulas were
20 inserted from the duodenum and the forestomach into the stomach, the esophagus was ligated and the stomach was reperfed with physiological saline (0.5 mL/min). The perfusate was subjected to a continuous pH measurement using trace flow type glass electrodes (6961-15C and 2461A-15T,
25 HORIBA). Histamine dihydrochloride (8 mg/kg/h) was continuously administered for 1 hr or longer by intravenous infusion. After the pH was stabilized, the test compound was intravenously administered. The pH of the perfusate was measured until 5 hours after administration of the test
30 compound. The results are shown in Figs. 1, 2 and 3.

[0214]

Table 4

Example No.	H ⁺ /K ⁺ -ATPase inhibitory activity (IC ₅₀ , nM)	pKa value (calculated)	ATP content (% , 100 μM)	Caspase-3/7 activity (% , 100 μM)
2	100	7.84	85.5	-1.1
3	100	7.77	86.5	-0.5
4	140	7.79	84.5	-0.6
5	200	7.73	88.9	0.3
8	180	7.81	76.7	2.4
10	280	7.79	80.0	0.9
23	83	7.84	-	-
24	140	7.84	-	-
25	200	7.73	-	-
26	130	7.73	-	-
27	160	7.73	-	-

[0215]

From the results of Table 4, it is clear that compound (I) of the present invention has a superior H⁺/K⁺-ATPase inhibitory activity and a low pKa value, as well as extremely low cytotoxicity even when used at a high concentration. In addition, from the results of Figs. 1, 2 and 3, it is clear that compound (I) has a moderate duration of action.

10 INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0216]

Compound (I) of the present invention shows a superior proton pump inhibitory effect. Conventional proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole and the like are converted to active forms in an acidic environment of gastric parietal cells and form a covalent bond with a cysteine residue of H⁺/K⁺-ATPase, and irreversibly inhibit the enzyme activity. In contrast, compound (I) inhibits proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) activity in a reversible and K⁺ competitive manner, and consequently suppresses acid secretion. Therefore, it is sometimes called a potassium-competitive acid blocker

H5
109

(P-CAB), or an acid pump antagonist (APA). Compound (I) rapidly exhibits the action and shows the maximum efficacy from the initial administration. Furthermore, its metabolism is less influenced by metabolic polymorphism, and variation of efficacy among patients is small. In addition, it has been found that compound (I) is designed to have a characteristic chemical structure wherein (i) the substituent at the 5-position of pyrrole ring is a 2-F-3-pyridyl group, (ii) the substituent at the 4-position of pyrrole ring is a fluorine atom, and (iii) the 1-position of pyrrole ring is a 2-pyridylsulfonyl group or 3-pyridylsulfonyl group having at least one substituent, and such chemical structure is conducive to a strong proton pump inhibiting activity, and significantly decreases cytotoxicity. Furthermore, it is characterized in that substitution of the 4-position of pyrrole ring by a fluorine atom in compound (I) lowers basicity (pKa value) of methylaminomethyl moiety due to an electron withdrawing effect of the fluorine atom, and decreases the risk of toxicity expression derived from strong basicity, and that introduction of at least one substituent into A of compound (I) controls the duration of action optimally. Hence, the present invention can provide a clinically useful agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, duodenal ulcer, anastomotic ulcer, ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory drug, ulcer due to postoperative stress etc.), Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma or hyperacidity; or a suppressant of upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress; and the like. Since compound (I) shows low toxicity and is superior in water-solubility, in vivo kinetics and efficacy exhibition, it is useful as a pharmaceutical composition.

Since compound (I) is stable even under acidic conditions, it can be administered orally as a conventional tablet and the like without formulating into an enteric-coated preparation. This has an advantageous consequence that the preparation
5 (tablet and the like) can be made smaller, and can be easily swallowed by patients having difficulty in swallowing, particularly the elderly and children. In addition, since it is free of a sustained release effect afforded by enteric-coated preparations, onset of suppression of gastric acid
10 secretion is rapid, and symptoms such as pain and the like can be alleviated rapidly.

[0217]

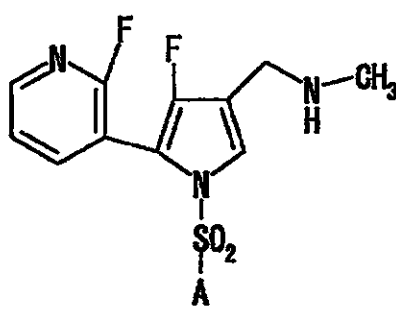
While some of the embodiments of the present invention have been described in detail in the above, it will, however,
15 be evident for those of ordinary skill in the art that various modifications and changes may be made to the particular embodiments shown without substantially departing from the novel teaching and advantages of the present invention. Such modifications and changes are encompassed in the spirit and
20 scope of the present invention as set forth in the appended claims.

[0218]

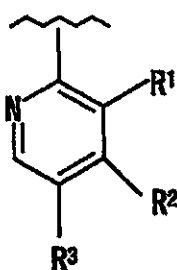
This application is based on patent application Nos. 2008-218851 and 2008-269099 filed in Japan, the contents of
25 which are incorporated in full herein by this reference.

CLAIMS

1. A compound represented by the formula (I)

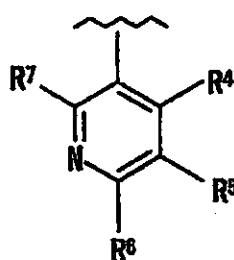


5 wherein A is a pyridyl group having at least one substituent:



(A-1)

or



(A-2)

wherein R^1 , R^2 and R^3 are each a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, R^4 and R^6 are
 10 each a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen, R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, and R^7 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group optionally
 15 substituted by halogen, or a salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein A is represented by the formula (A-1) wherein R^1 and R^3 are both hydrogen atoms, and R^2 is a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by
 20 halogen or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by halogen, or a salt thereof.

3. The compound of claim 2, wherein R^2 is a C_{1-6} alkyl group or a C_{1-6} alkoxy group, or a salt thereof.

118
112

4. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof.
- 5
5. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof.
- 10 6. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(4-methoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof.
7. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(5-fluoropyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof.
- 15
8. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine, or a salt thereof.
- 20
9. A prodrug of the compound of claim 1 or a salt thereof.
10. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 or a salt thereof or a prodrug thereof.
- 25
11. The pharmaceutical composition of claim 10, which is an acid secretion inhibitor.
12. The pharmaceutical composition of claim 10, which is a potassium-competitive acid blocker.
- 30
13. The pharmaceutical composition of claim 10, which is an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, reflux esophagitis,
- 35

119
113

symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD),
Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer,
stomach MALT lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-
inflammatory drug, gastric hyperacidity or ulcer due to
5 postoperative stress; or an inhibitor of upper
gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress
ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

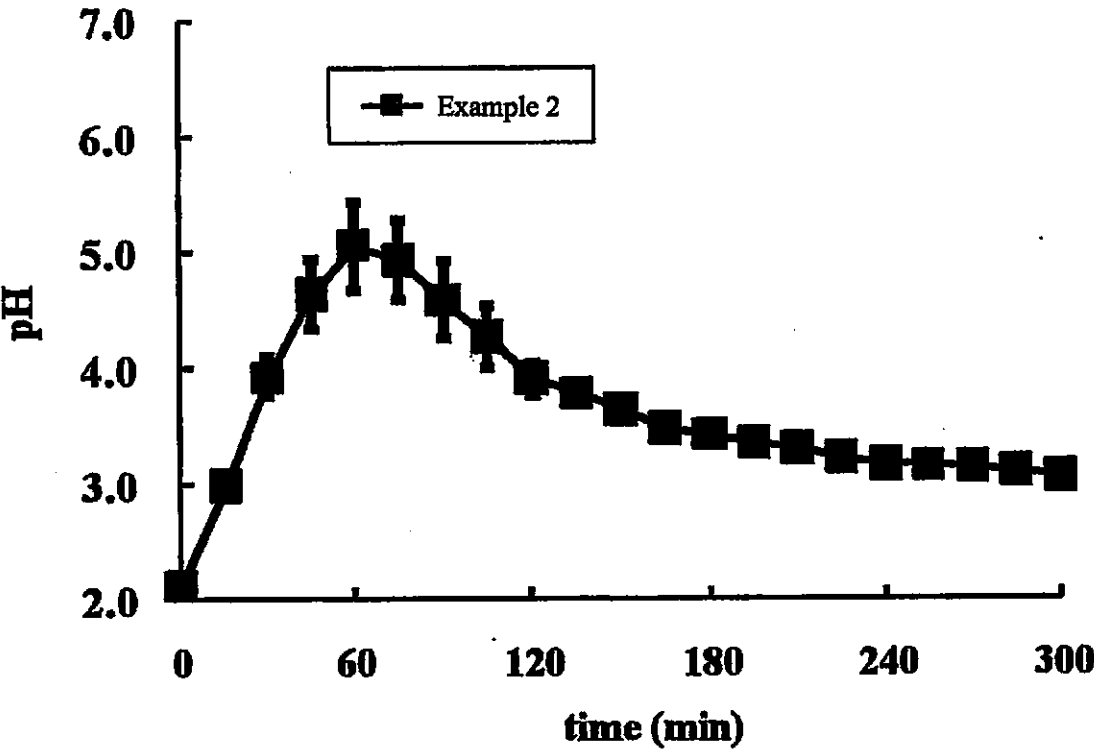
14. A method for treating or preventing peptic ulcer,
10 Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, reflux esophagitis,
symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD),
Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer,
stomach MALT lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-
inflammatory drug, gastric hyperacidity or ulcer due to
15 postoperative stress; or a method of inhibiting upper
gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, acute stress
ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, which
comprises administering an effective amount of the compound of
claim 1 or a salt thereof or a prodrug thereof to a mammal.

20

15. Use of the compound of claim 1 or a salt thereof or a
prodrug thereof for the production of an agent for the
prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison
syndrome, gastritis, reflux esophagitis, symptomatic
25 gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), Barrett's
esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT
lymphoma, or ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory
drug, gastric hyperacidity or ulcer due to postoperative
stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal bleeding due
30 to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or
invasive stress.

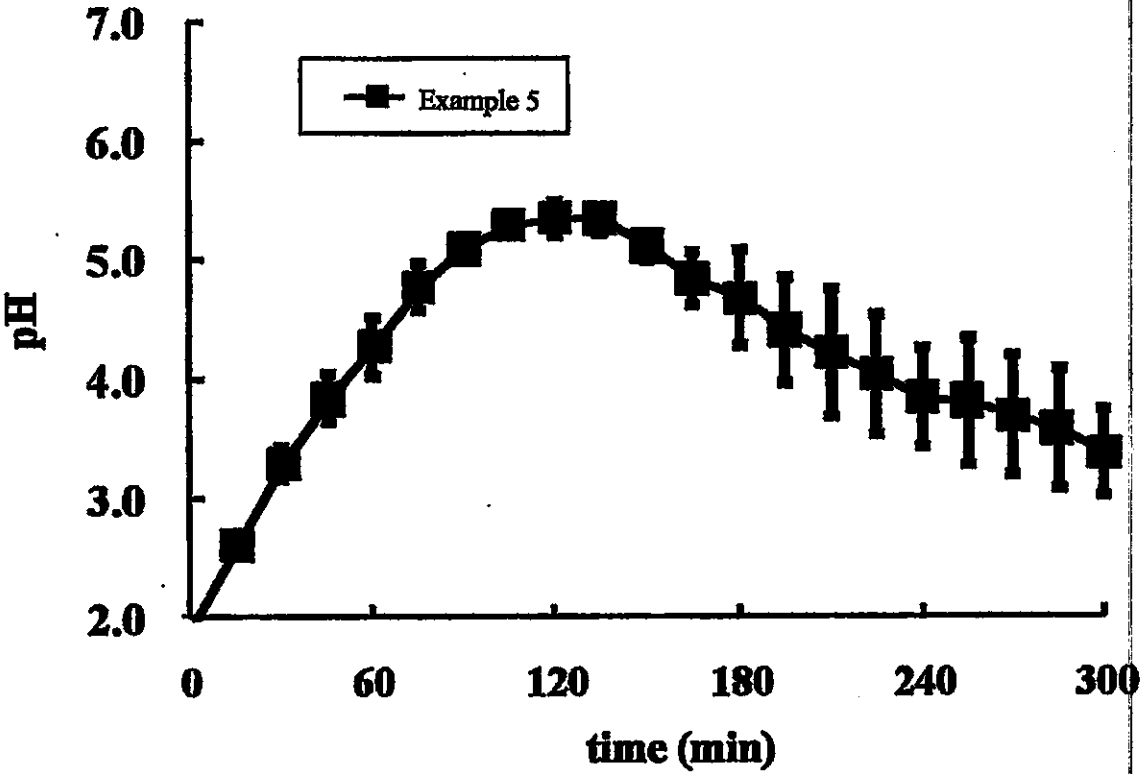
120
117

FIG. 1



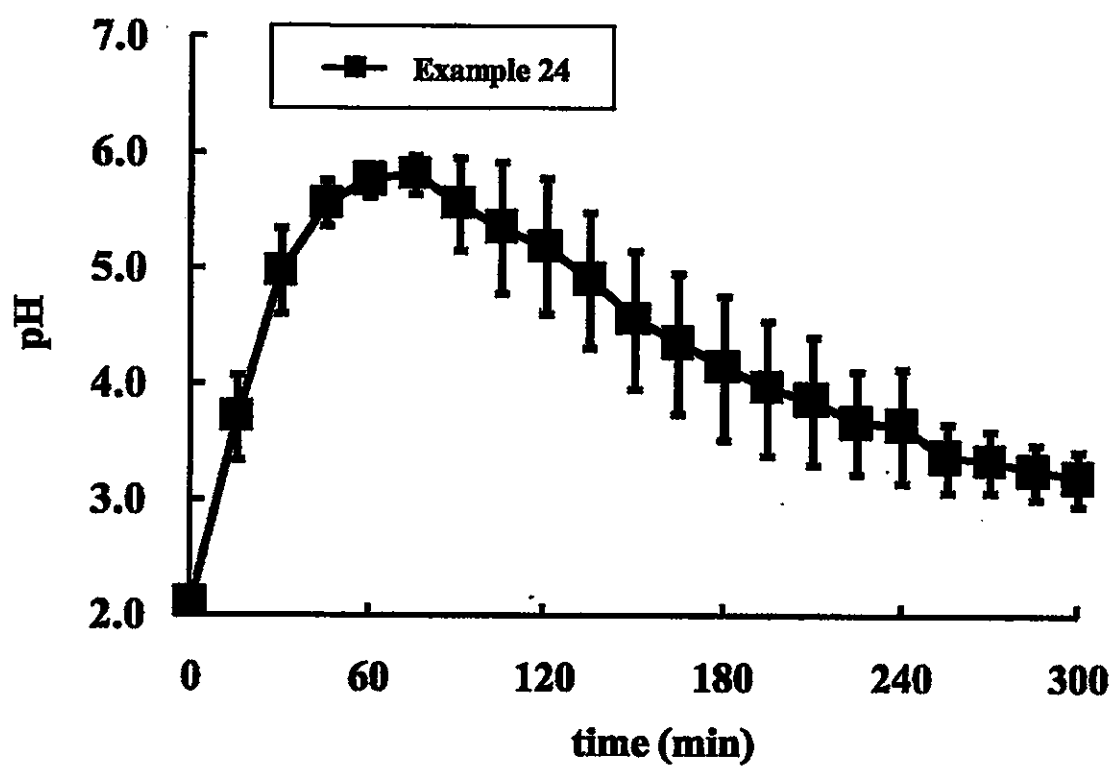
124
115

FIG. 2



122
218

FIG. 3



123
117

DESCRIPCIÓN
COMPUESTOS DE PIRROL

CAMPO TÉCNICO

[0001]

La presente invención se refiere a compuestos de pirrol que tienen actividad supresora de secreción ácida.

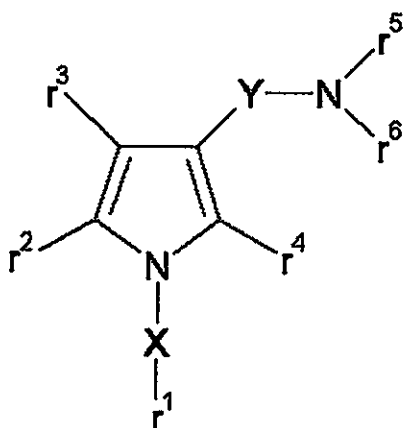
[0002]

(ANTECEDENTES DE LA INVENCION)

Los inhibidores de la bomba de protones representados por omeprazol, que suprimen la secreción de ácido gástrico para el tratamiento de úlcera péptica, esofagitis por reflujo y similares, se han utilizado ampliamente en situaciones clínicas. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones existentes se asocian con problemas en términos de efectos y efectos secundarios. Para ser específicos, dado que 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 del inicio de la acción y aproximadamente 5 días para exhibir la máxima eficacia mediante la administración consecutiva. Adicionalmente, dado que los inhibidores de la bomba de protones existentes muestran efectos variables de tratamiento debido al polimorfismo de las enzimas metabólicas y la interacción de los fármacos con medicamentos tales como diazepam y similares, se ha deseado una mejora.

Como compuestos de pirrol que tienen una acción inhibidora de la bomba de protones, la referencia de patente 1 describe un compuesto representado por la fórmula:

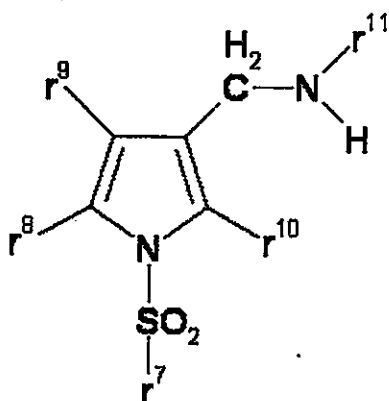
[0003]



[0004]

en donde X e Y son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o un espaciador que tiene 1 a 20 átomos en la cadena principal, r¹ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, r², r³ y r⁴ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo 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, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y r⁵ y r⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido. Adicionalmente, como compuesto de pirrol que tiene una acción inhibidora de la bomba de protones, el documento de patente 2 describe un compuesto representado por la fórmula

[0005]



[0006]

en donde r⁷ es un grupo heterocíclico que contiene

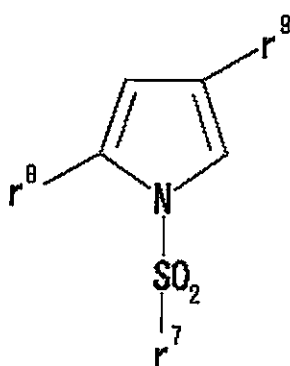
125
119

nitrógeno monocíclico opcionalmente fusionado con un anillo de benceno o heterociclo, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico opcionalmente fusionado con un anillo de benceno o el heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), r^8 es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, r^9 y r^{10} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o uno de r^9 y r^{10} es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y r^{11} es un grupo alquilo y similares.

[0007]

Adicionalmente, como un fármaco terapéutico para enfermedades neoplásicas o enfermedades autoinmunes, la referencia de patente 3 describe un compuesto representado por la fórmula:

[0008]



[0009]

en donde r^7 es arilo, aralquilo, heteroarilo o similares, r^8 es arilo, heteroarilo o similares y r^9 es arilo, heteroarilo, aminometilo opcionalmente sustituido o similares.

LISTA DE CITACIÓN

BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

(0010)

Referencia de patente 1: documento WO 2006/036024

Referencia de patente 2: documento WO 2007/026916

Referencia de patente 3: documento WO 2004/103968

Resumen de la invención

126
120

Problemas a ser resueltos por la invención

[0011]

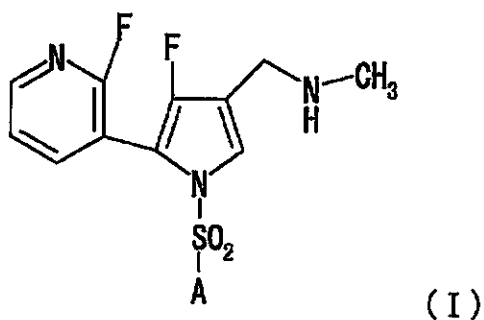
Un medicamento que suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico como los inhibidores de la bomba de protones conocidos, que se mejora en cuanto a la inestabilidad bajo condiciones ácidas, dispersión de efectos debido al polimorfismo de las enzimas metabólicas y la interacción de fármaco, que son problemas de los inhibidores de la bomba de protones conocidos, se espera que muestre más efectos superiores de tratamiento sobre la úlcera péptica, la esofagitis por reflujo y similares. Tal como está la situación, sin embargo, no se ha encontrado un inhibidor de la bomba de protones capaz de satisfacer suficientemente estos requerimientos. Es por lo tanto, un objeto de la presente invención proveer un compuesto que tiene un superior efecto de supresión de la secreción ácida (en particular, efecto inhibidor de la bomba de protones), que se han mejorado en estos problemas.

Medios para resolver los problemas

[0012]

Los presentes inventores han conducido varios estudios y encontraron que un compuesto representado por la fórmula (I):

[0013]



[0014]

en donde los símbolos se definen a continuación o una sal del mismo [en adelante en ocasiones abreviado como compuesto (I)] inesperadamente tiene un muy fuerte efecto inhibidor de la bomba de protones y es totalmente satisfactorio como un medicamento, lo cual da como

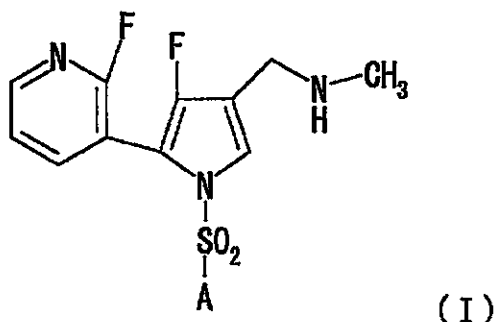
resultado la realización de la presente invención.

[0015]

Conforme a ello, la presente invención se relaciona con lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I)

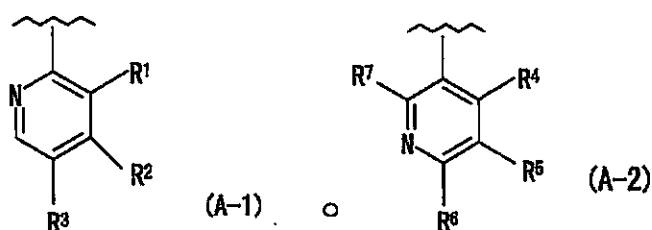
[0016]



[0017]

en donde A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente:

[0018]



[0019]

en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, R^4 y R^6 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo,

[2] el compuesto del punto [1] anteriormente mencionado, en donde A está representado por la fórmula (A-1), en donde R^1 y R^3 son ambos átomos de hidrógeno y R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con

128
122

halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo,

[3] el compuesto del punto [2] anteriormente mencionado, en donde R² es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ o una sal del mismo,

[4] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

[5] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

[6] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

[7] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

[8] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

[9] un profármaco del compuesto del punto [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo,

[10] una composición farmacéutica que comprende el compuesto del punto [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo o uno de sus profármacos,

[11] la composición farmacéutica del punto [10] anteriormente mencionado, que es un inhibidor de la secreción ácida,

[12] la composición farmacéutica del punto [10] anteriormente mencionado, que es un bloqueador de ácido competitivo de potasio,

[13] la composición farmacéutica del punto [10] anteriormente mencionado, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional,

129
123

cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un inhibidor de sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

[14] un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un método para inhibir sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo o uno de sus profármacos a un mamífero,

[15] el uso del compuesto del punto [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un inhibidor de sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, y

[16] el compuesto del punto [1] anteriormente mencionado, en donde A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente, la fórmula (A-1) o la fórmula (A-2), en donde uno de R¹ y R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆

130
128

opcionalmente sustituido con halógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁴ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.

Efecto de la invención

[0020]

El compuesto (I) de la presente invención muestra un superior efecto inhibidor de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones convencionales tales como omeprazol, lansoprazol y similares son convertidos en formas activas en un ambiente ácido de las células parietales gástricas y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de la H⁺/K⁺-ATPasa e inhiben irreversiblemente la actividad de la enzima. En cambio, el compuesto (I) inhibe la actividad de la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) en forma reversible y competitiva con K⁺ y en consecuencia suprime la secreción ácida. Por lo tanto, en ocasiones es denominado un bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CAB) o un antagonista de la bomba de ácido (APA). El compuesto (I) exhibe rápidamente la acción y muestra la máxima eficacia desde la administración inicial. Adicionalmente, su metabolismo está menos influenciado por el polimorfismo metabólico y la variación de la eficacia entre pacientes es pequeña. Adicionalmente, se ha determinado experimentalmente que el compuesto (I) está diseñado para tener una estructura química característica

137
125

en donde (i) el sustituyente en la posición 5 del anillo de pirrol es un grupo 2-F-3-piridilo, (ii) el sustituyente en la posición 4 del anillo de pirrol es un átomo de flúor y (iii) la posición 1 del anillo de pirrol es un grupo 2-piridilsulfonilo o un grupo 3-piridilsulfonilo que tiene por lo menos un sustituyente y dicha estructura química conduce a una fuerte actividad inhibidora de bomba de protones y disminuye significativamente la citotoxicidad. Adicionalmente, se caracteriza en que la sustitución de la posición 4 del anillo de pirrol por un átomo de flúor en el compuesto (I) reduce la basicidad (valor de pKa) del grupo funcional metilaminometilo debido a un efecto de extracción de electrones del átomo de flúor y reduce el riesgo de la expresión de toxicidad derivada de la fuerte basicidad y la introducción de por lo menos un sustituyente en el grupo 2-piridilo o el grupo 3-piridilo en A del compuesto (I) controla en forma óptima la duración de acción. En consecuencia, la presente invención puede proveer un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, úlcera debida a estrés posoperatorio etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago o hiperacidez; o un supresor de sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo; y similares. Dado que el compuesto (I) muestra baja toxicidad y es superior en solubilidad en agua, cinética in vivo y exhibición de eficacia, es útil como composición farmacéutica. Dado que el compuesto (I) es estable incluso en condiciones ácidas, se puede administrar por vía oral como comprimido convencional, y similares, sin ser formulado en una preparación con cubierta entérica. Esto tiene una

132
120

consecuencia ventajosa en que la preparación (comprimido, y similares) puede ser preparada de menor tamaño y ser tragada con mayor facilidad por pacientes que tienen dificultad de deglución, en particular los ancianos y los niños. Adicionalmente, dado que está libre del efecto de liberación sostenida causado por las preparaciones con cubierta entérica, el inicio de la supresión de la secreción ácida gástrica es rápido y los síntomas tales como dolor y similares se pueden aliviar con rapidez.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0021]

La Fig. 1 muestra los resultados de la prueba de medición de pH de perfusión en el modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada del Ejemplo 2.

La Fig. 2 muestra los resultados de la prueba de medición de pH de perfusión en el modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada del Ejemplo 5.

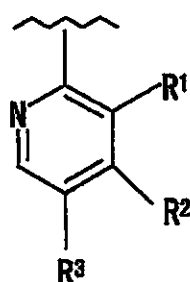
La Fig. 3 muestra los resultados de la prueba de medición de pH de perfusión en el modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada del Ejemplo 24.

(0022)

Descripción detallada de la invención

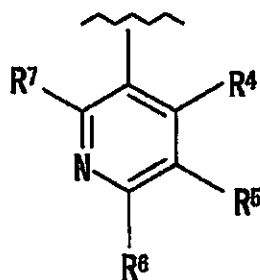
En la presente especificación, los ejemplos de "átomo de halógeno" y "halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. En la fórmula (I), A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente. Los ejemplos del "grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente" para A incluyen un grupo representado por la fórmula

[0023]



(A-1)

または



(A-2)

133
127

[0024]

en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, R^4 y R^6 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno. Por "que tiene por lo menos un sustituyente" se entiende que por lo menos uno de R^1 , R^2 y R^3 en la estructura parcial (A-1) no es un átomo de hidrógeno y por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en la estructura parcial (A-2) no es un átomo de hidrógeno.

[0025]

El "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno" para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y ejemplos de estos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, trifluorometilo y similares.

[0026]

El "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno" para R^1 , R^2 , R^3 o R^5 es un grupo alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, trifluorometoxi y similares.

[0027]

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo

134
128

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo). R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi). R^3 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi). R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo). R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi). R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo). R^7 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, metilo, etilo).

R^1 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . R^2 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} . R^3 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} . R^4 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . R^5 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . R^6 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . R^7 es preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

En la fórmula (I), A se puede clasificar en las siguientes formas de realización.

(i) A está representado por la fórmula (A-1) en donde tanto

135
129

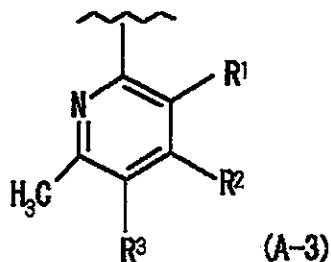
R¹ como R³ son átomos de hidrógeno, R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

(ii) A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente, representado por la fórmula (A-1) o representado por la fórmula (A-2), en donde uno de R¹ y R³ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁴ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

[0028]

Otra forma de realización preferida de A en la fórmula (I) es la fórmula

[0029]



[00230]

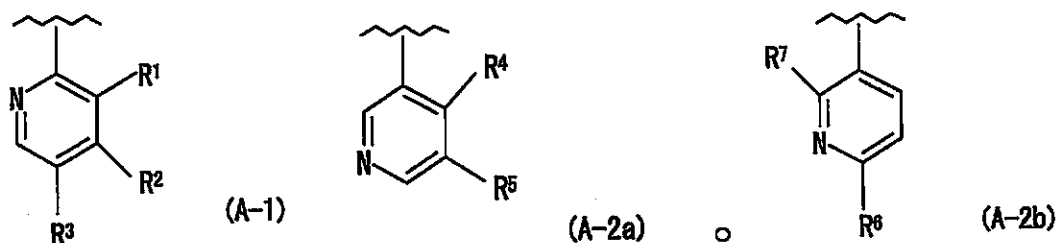
en donde R¹, R² y R³ son tal como se definieron con anterioridad y muestran formas de realización preferidas de los correspondientes sustituyentes en la fórmula (I). El grupo piridilo de una estructura parcial (A-3) tiene,

136
130

además del grupo metilo, por lo menos un sustituyente R^1 , R^2 o R^3 . En la estructura parcial (A-3), por lo menos uno de R^1 , R^2 y R^3 no es un átomo de hidrógeno.

Como el "grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente" para A, se prefiere la fórmula

[0031]



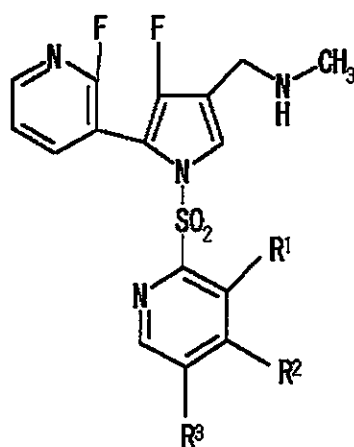
[0032]

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definieron con anterioridad y muestran formas de realización preferidas de los correspondientes sustituyentes en la fórmula (I). En una estructura parcial (A-2a), por lo menos uno de R^4 y R^5 no es un átomo de hidrógeno y en la estructura parcial (A-2b), por lo menos uno de R^6 y R^7 no es un átomo de hidrógeno.

[0033]

La realización particularmente preferida del compuesto (I) es un compuesto representado por las siguientes fórmulas (Ia) o (Ib) o una sal del mismo.

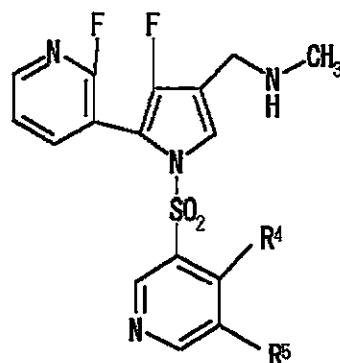
[0034]



fórmula (Ia)

[0035]

137
B1



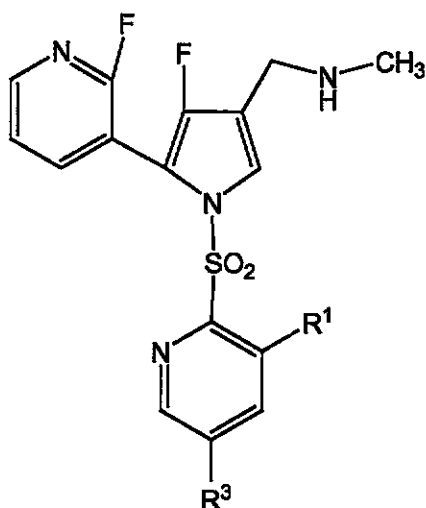
fórmula (Ib)

[0036]

Aquí, las formas de realización preferibles de cada sustituyente en las fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellas del correspondiente sustituyente en la fórmula (I).

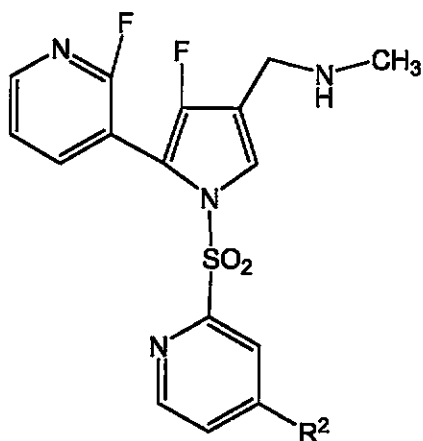
Otras formas de realización de particular preferencia del compuesto (I) son compuestos representados por la siguiente fórmula (Ia-1), la fórmula (Ia-2), la fórmula (Ib) y la fórmula (Ic) y sus sales.

[0037]



fórmula (Ia-1)

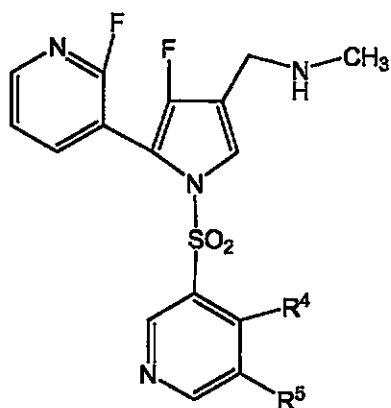
[00378]



fórmula (Ia-2)

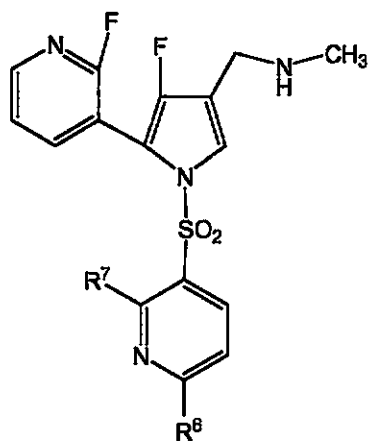
[0039]

138
132



fórmula (Ib)

[0040]



fórmula (Ic)

[0041]

Aquí, las formas de realización preferibles de cada sustituyente en la fórmula (Ia-1), la fórmula (Ia-2), la fórmula (Ib) y la fórmula (Ic) son las del correspondiente sustituyente en la fórmula (I). Sin embargo, por lo menos uno de R^1 y R^3 en la fórmula (Ia-1) no es un átomo de hidrógeno, R^2 en la fórmula (Ia-2) no es un átomo de hidrógeno, por lo menos uno de R^4 y R^5 en la fórmula (Ib) no es un átomo de hidrógeno y por lo menos uno de R^6 y R^7 en la fórmula (Ic) no es un átomo de hidrógeno.

[0042]

Específicamente, R^1 y R^3 en la fórmula (Ia-1) son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno. Se prefiere como R^1 de la fórmula (Ia-1) un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Como R^3 de la fórmula (Ia-1) se prefiere un átomo de

137
133

hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆.

[0043]

R² de la fórmula (Ia-2) es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno. Como R² de la fórmula (Ia-2) se prefiere un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆.

[0044]

R⁴ de la fórmula (Ib) es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno. Como R⁴ se prefiere un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

R⁵ de la fórmula (Ib) es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno. Como R⁵ se prefiere un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

[0045]

R⁶ de la fórmula (Ic) es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno. Como R⁶ se prefiere un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

R⁷ de la fórmula (Ic) es un átomo de hidrógeno o un

140
134

grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno. Como R⁷ se prefiere un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

[0046]

Entre las mencionadas con anterioridad, se prefiere en particular la fórmula (Ia-2).

[0047]

De los compuestos (I), se prefieren los siguientes compuestos.

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de

44
135

la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o sal de la misma,

1-{4-fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{1-[(4,6-dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo,

1-{1-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{1-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{1-[(4,5-dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma y

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

[0048]

Como compuesto (I), se prefieren en particular los siguientes compuestos.

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma y

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

[0049]

Los ejemplos de la sal del compuesto (I) incluyen sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciticlohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal

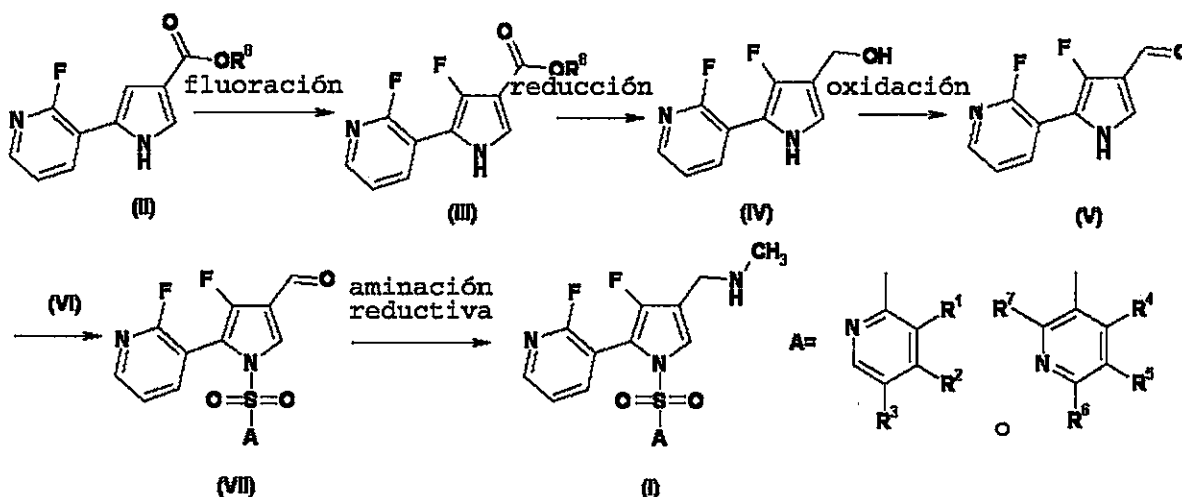
143
137

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 y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares. De estas, son preferibles 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.) y similares, sal de amonio y similares; y cuando un compuesto contiene un grupo funcional básico, por ejemplo, se pueden mencionar sales con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares 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 y similares.

[0050]

Se explican los métodos de producción del compuesto (I) en la presente invención. Los compuestos (II)-(XXXIII) en la fórmula pueden formar sales y como tales sales, se pueden mencionar, por ejemplo, aquellas similares a las sales del compuesto (I). Mientras que los compuestos obtenidos en las respectivas etapas se pueden usar para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción o un producto crudo, también se pueden aislar y purificar fácilmente de la mezcla de reacción por un medio de separación y purificación conocido, tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

[0051]



[0052]

El compuesto (II) en donde R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como el método descrito en Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) y similares o un método análogo al mismo.

[0053]

El compuesto (III), en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, se puede producir al fluorinar el compuesto (II) con un reactivo de fluorinación tales como sal de N-fluoropiridinio, difluoruro de xenón y similares. La cantidad de reactivo de fluorización a ser utilizado es 0,75 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con respecto del compuesto (II). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se prefieren hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo y similares o un disolvente mezclado y similares. Mientras que el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente a ser utilizado, este es en general de 10 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 12 h. La temperatura de reacción es en general de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionalmente, es posible introducir un

145
139

grupo flúor por reacciones graduales, por ejemplo, bromación con N-bromosuccinimida (NBS) y similares, seguido por conversión a un grupo flúor mediante reacción de sustitución.

[0054]

El compuesto (IV) se puede producir al reducir el compuesto (III) con un agente de reducción tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borhidruro de sodio, borhidruro de calcio y similares. Como el agente de reducción, se prefiere en particular el hidruro de diisobutilaluminio. La cantidad de agente de reducción por usar es de 0,75 - 10 equivalentes, preferiblemente de 1 - 5 equivalentes, respecto del compuesto (III).

[0055]

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se prefieren disolventes tales como hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc. y similares y un disolvente mezclado de los mismos y similares. Aunque el tiempo de reacción varía según los reactivos y los disolventes a ser utilizados, es en general de 10 min a 24 h, preferiblemente de 30 min a 8 h. La temperatura de reacción es en general de -78 °C a 100 °C, preferiblemente de -78 °C a 25 °C.

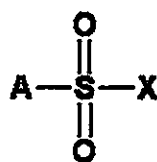
[0056]

El compuesto (V) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (IV) con un oxidante tal como complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina, perrutenato de tetra-n-propilamonio y similares. Como oxidante, se prefieren dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio. Esta reacción de oxidación se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en

Synthesis, p. 639 (1994).

Se puede producir el compuesto (VII) al hacer reaccionar el compuesto (V) con un compuesto representado por la fórmula (VI)

[0057]



(VI)

[0058]

en donde X es un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro y similares y el otro símbolo es como se definió con anterioridad. La cantidad de compuesto (VI) a ser utilizado es 0,75 - 10 moles, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol de compuesto (V).

[0059]

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se prefieren hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, acetonitrilo y similares o uno de sus disolventes mezclado de los mismos y similares.

[0060]

El uso de una base es efectivo para la reacción. Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio y similares, bases de metal tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-

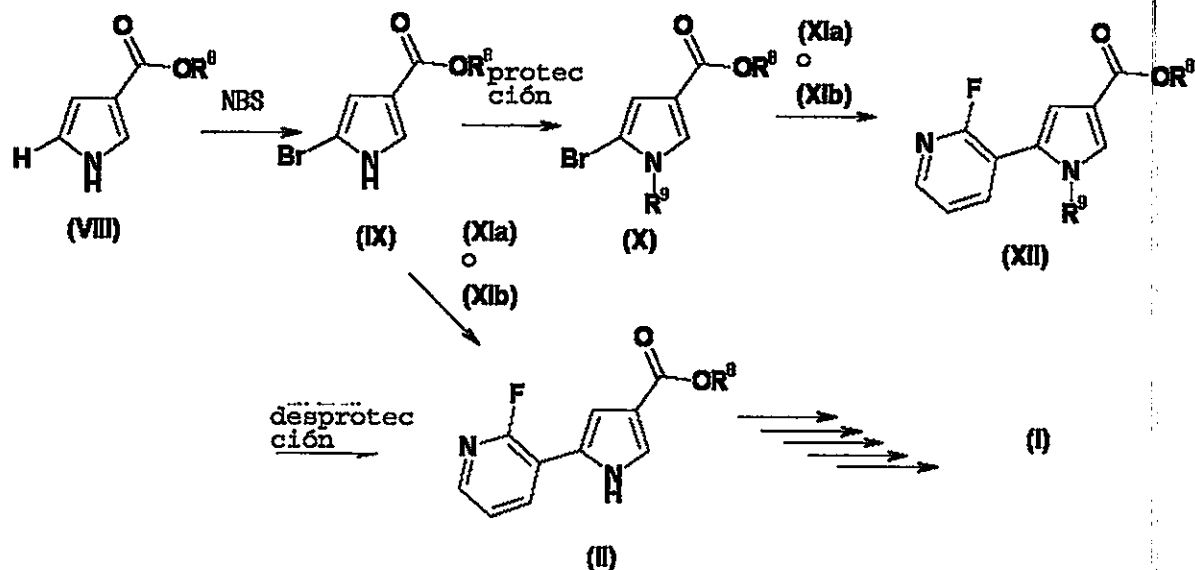
147
241

dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares y otros. La cantidad de la base a ser utilizada es de 0,8 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (V). La reacción también se puede llevar a cabo y es ventajosa en la copresencia de un éter corona. Como éter corona, se pueden mencionar, por ejemplo, 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter y similares. La cantidad de éter corona a ser utilizada es de 0,01 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (V). Aunque el tiempo de reacción varía según los reactivos y el disolvente a ser utilizado, es en general de 1 min a 48 h, preferiblemente de 10 min a 8 h. La temperatura de reacción es en general de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

[0061]

El compuesto (I), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, se puede producir utilizando el compuesto (VII) y metilamina o una sal de la misma, por medio de una reacción de aminación reductiva análoga al método descrito en Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, p. 1380 - 1385 (publicado por MARUZEN CO., LTD.) y similares. Adicionalmente, el compuesto (II) también se puede producir de acuerdo con el siguiente método y el compuesto (I) se puede producir utilizando un método similar al método descrito con anterioridad.

[0062]



[0063]

Se puede producir el compuesto (VIII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, los métodos descritos en Tetrahedron Letters, vol. 13, p. 5337 (1972), Heterocycles, vol. 7, p. 77 (1977), Chem. Pharm. Bull., vol. 27, p. 2857 (1979), J. Org. Chem., vol. 62, p. 2649 (1997) y similares o un método análogo a este.

[0064]

Se puede producir el compuesto (IX), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, al hacer reaccionar el compuesto (VIII) con N-bromosuccinimida (NBS). La N-bromosuccinimida (NBS) se usa preferiblemente en aproximadamente un equivalente respecto del compuesto (VIII) y la reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte tales como nitrógeno, argón y similares.

[0065]

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se pueden mencionar disolventes tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares) y similares, un disolvente mezclado de los mismos y similares. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo los reactivos y el disolvente a ser utilizado, este es en general de 10 min a 24 h, preferiblemente de 5 a 12 h. La temperatura de reacción es en general de -78 °C a 80 °C, preferiblemente de -78 °C a 30 °C.

[0066]

La adición de una base es algunas veces efectiva para la reacción. Aunque la base a ser utilizada no se limita mientras procede la reacción, se pueden mencionar bases orgánicas tales como piridina, picolina, lutidina y similares y otros. La cantidad de la base orgánica a ser

utilizada es de 0,001 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,001 a 0,1 equivalentes, por compuesto (VIII).

[0067]

El compuesto (X) en donde R⁹ es un grupo protector de pirrol y otros símbolos son tal como se definieron con anterioridad se puede producir al proteger el nitrógeno de pirrol del compuesto (IX). El grupo protector de pirrol no está particularmente limitado y ejemplos de los mismos incluyen un grupo ter-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz), un grupo arilo o un grupo heteroarilsulfonilo, un grupo bencilo, un grupo triisopropilsililo, y similares.

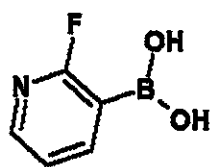
[0068]

Esta reacción de protección se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, un método análogo al método descrito en Protective Groups in Organic Syntesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, p. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares.

[0069]

se puede producir el compuesto (XII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, al hacer reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula (XIa)

[0070]

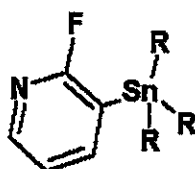


(XIa)

[0071]

en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad o varios derivados de éster de la fórmula (XIa) de acuerdo con el método descrito en Synthetic Communications, vol. 11, página 513 (1981) o un método análogo de este. Adicionalmente, se puede producir haciéndola hacer reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula (XIb)

[0072]



(Xlb)

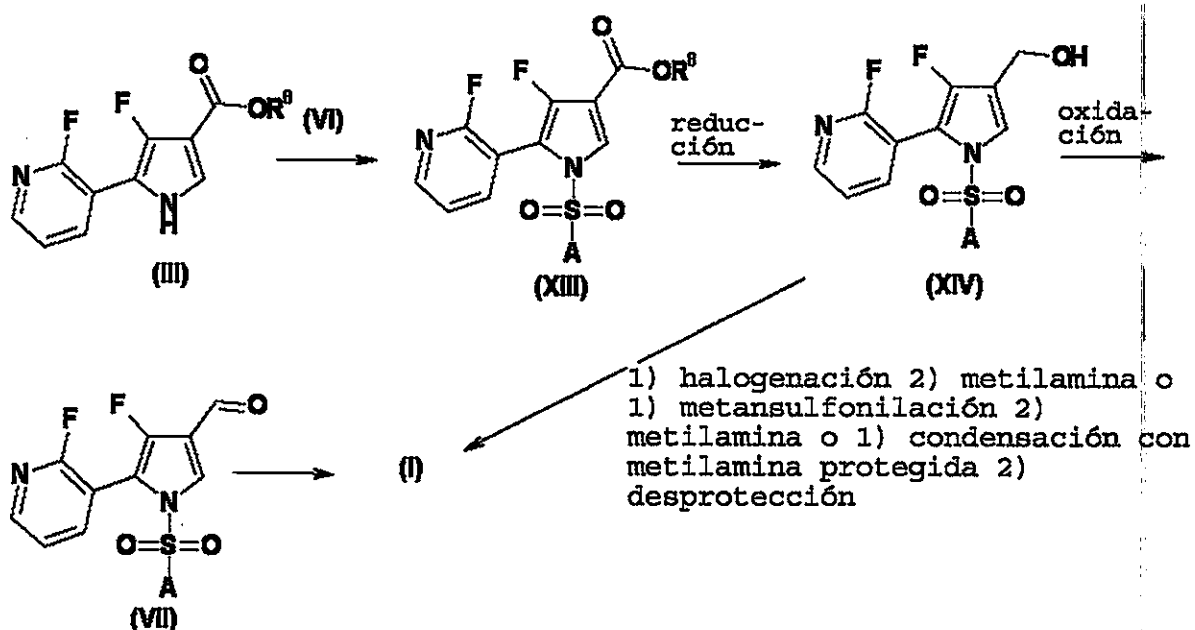
[0073]

en donde R es un grupo alquilo o un grupo arilo, de acuerdo con el método descrito en *Synthesis*, vol. 7, páginas 564-565 (1986) o un método análogo. Los ejemplos del "grupo alquilo" para R incluyen un grupo metilo y un grupo n-butilo y los ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo fenilo.

[0074]

El compuesto (II), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, se puede producir a partir del compuesto (IX) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X). De modo alternativo, el compuesto (II) se puede producir a partir del compuesto (XII) 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, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares, eliminando un grupo protector del nitrógeno del pirrol. Adicionalmente, el compuesto (I) también se puede producir de acuerdo con el siguiente método.

[0075]



[0076]

Se puede producir el compuesto (XIII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (III) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (VII) a partir del compuesto (V).

[0077]

se puede producir el compuesto (XIV), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XIII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (IV) a partir del compuesto (III).

[0078]

Se puede producir el compuesto (VII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XIV) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (V) a partir del compuesto (IV).

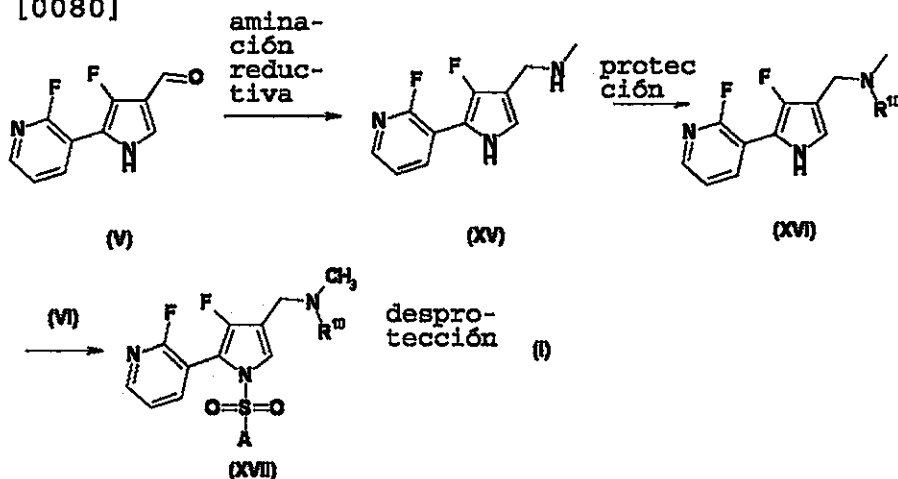
[0079]

Se puede producir el compuesto (I) a partir del compuesto (VII) por medio de un método similar al método descrito con anterioridad. De modo alternativo, el compuesto (I) también se puede producir a partir del compuesto (XIV) de acuerdo con un método que incluye hacer reaccionar la metilamina por medio de halogenación y metansulfonylación, un método que incluye la condensación

152
146

con metilamina protegida por Boc, etc., seguido de desprotección y similares. Adicionalmente, también se puede producir el compuesto (I) de acuerdo con el siguiente método.

[0080]



[0081]

Se puede producir el compuesto (XV) tal como se definió con anterioridad a partir del compuesto (V) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (VII).

[0082]

Se puede producir el compuesto (XVI), en donde R^{10} es un grupo protector de amino, al proteger el grupo amino del compuesto (XV). Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen, pero sin limitación particular, un grupo tert-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz), un grupo 2,4-dimetoxibencilo y similares. Esta reacción de protección se puede llevar a cabo 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, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares.

[0083]

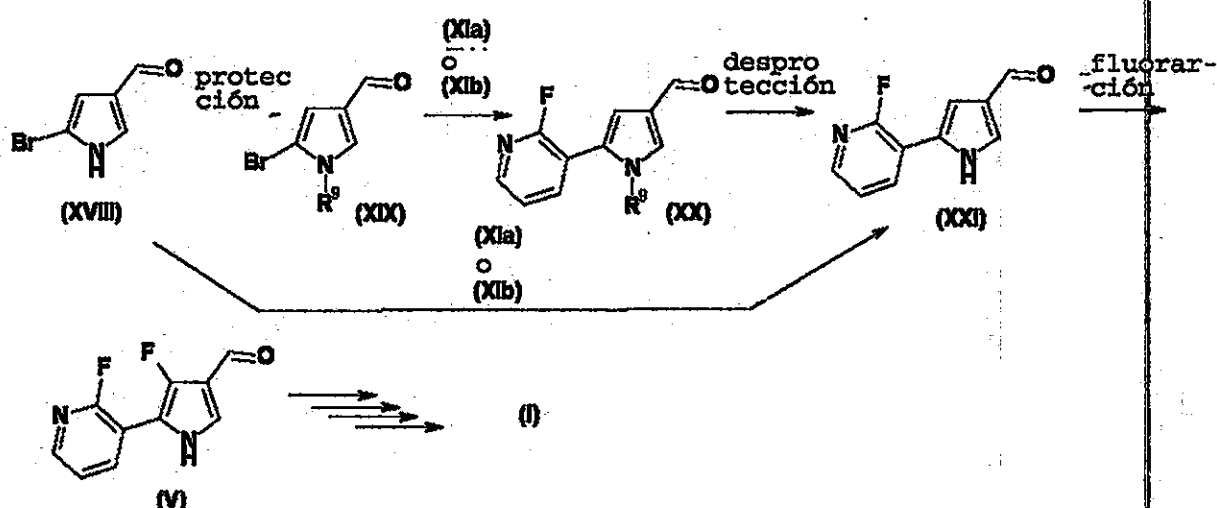
Se puede producir el compuesto (XVII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XVI) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (VII) a partir del compuesto (V).

[0084]

153
147

Se puede producir el compuesto (I) al remover el grupo protector de amino a partir del compuesto (XVII) 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, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares. El compuesto (V) también se puede producir por medio del siguiente método. Adicionalmente, el compuesto (I) se puede producir utilizando un método similar al método descrito con anterioridad.

[0085]



[0086]

Se puede producir el compuesto (XVIII) de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 55, p. 6317 (1990) y similares o un método análogo.

[0087]

Se puede producir el compuesto (XIX), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XVIII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (X) a partir del compuesto (IX).

[0088]

Se puede producir el compuesto (XX), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XIX) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X).

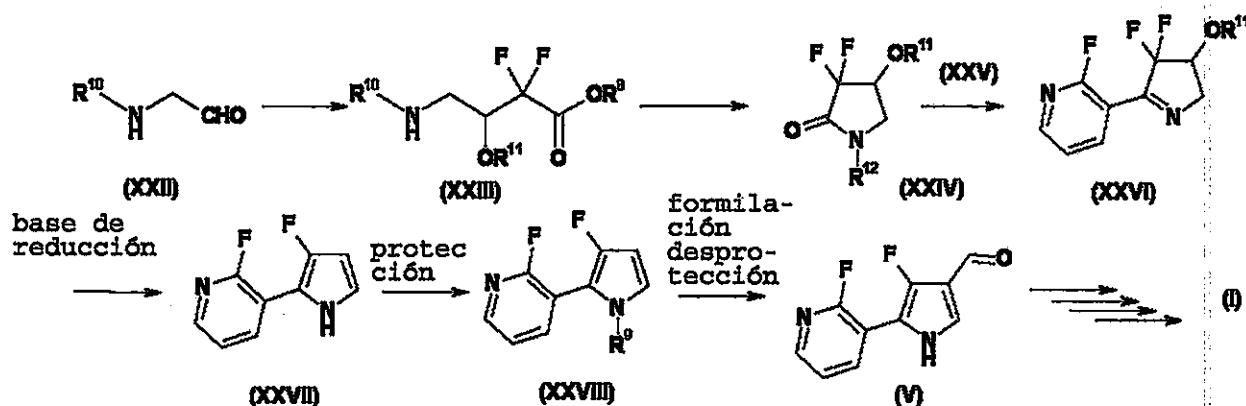
[0089]

Se puede producir el compuesto (XXI) a partir del compuesto (XX) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (II) a partir del compuesto (XII). De modo alternativo, Se puede producir el compuesto (XXI), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XVIII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (XII) a partir del compuesto (X).

[0090]

Se puede producir el compuesto (V) a partir del compuesto (XXI) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (III) a partir del compuesto (II). Adicionalmente, también Se puede producir el compuesto (V) de acuerdo con el siguiente método. Adicionalmente, el compuesto (I) se puede producir utilizando un método similar al método descrito con anterioridad.

[0091]



[0092]

Se puede producir el compuesto (XXII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 40, p. 4905-4908 (1999) y similares o un método análogo a este.

[0093]

Se puede producir el compuesto (XXIII), en donde R^{11} es un grupo protector de hidroxilo y los otros símbolos son tal como se definieron con anterioridad, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Organic Biomolecular

155
149

Chemistry (Org. Biomol. Chem.), vol. 1, p. 3527-3534 (2003) y similares al hacer reaccionar el compuesto (XXII) con éster de ácido bromo (o cloro, yodo) difluoroacético y protegiendo el grupo hidroxilo resultante. El grupo protector de hidroxilo no está limitado en particular cuando procede la reacción y los ejemplos preferibles incluyen un grupo tosilo, un grupo mesilo y similares.

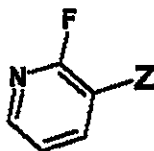
[0094]

Se puede producir el compuesto (XXIV), en donde R^{12} es un grupo protector de amida y los otros símbolos son tal como se definieron con anterioridad, al someter el compuesto (XXIII) a una reacción de ciclación por medio de desprotección de un grupo amino y protegiendo el grupo amida. Las condiciones de la desprotección del grupo amino y la ciclación no están limitadas en particular mientras proceda la reacción y ejemplos de los mismos incluyen condiciones de reacción para la ciclación y desprotección simultáneas en una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo y similares. El grupo protector de amida no está limitado siempre que proceda la reacción y los ejemplos preferibles incluyen un grupo ter-butoxicarbonilo (grupo BOC) y similares.

[0095]

Se puede producir el compuesto (XXVI), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, al hacer reaccionar el compuesto (XXIV) con un compuesto representado por la fórmula (XXV) en donde Z es un átomo o una molécula que imparte nucleofilicidad tales como Li, MgBr y similares.

[0096]



(XXV)

[0097]

Se puede producir el compuesto (XXV) en un sistema de reacción de acuerdo, por ejemplo, con el método descrito en

157
150

Tetrahedron Lett., vol. 21, p. 4137 (1980) o Tetrahedron Lett., vol. 42, p. 8697 (2001) o un método análogo a este.

[0098]

El disolvente de esta reacción no está limitado en particular siempre que proceda la reacción y los disolventes preferibles incluyen hidrocarburos tales como n-hexano, tolueno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares y otros o uno de sus disolventes mezclados de los mismos y similares. El tiempo de reacción varía según el sustrato y el disolvente a ser utilizado, y es en general de 1 min a 48 h, preferiblemente de 10 min a 24 h.

[0099]

Se puede producir el compuesto (XXVII) de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 36, p. 5119-5122 (1995) y similares o un método análogo de este. De modo alternativo, Se puede producir el compuesto (XXVII) al reducir el compuesto (XXVI) y hacer reaccionar el compuesto resultante con una base. El agente de reducción a ser utilizado para esta reacción no está limitado en particular siempre que proceda la reacción y los ejemplos preferibles incluyen borhidruro de sodio y similares.

[0100]

Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio y similares, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y similares. La

187
251

cantidad de las bases a ser utilizadas es de 0,8 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles, por 1 mol de compuesto (XXV).

[0101]

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se prefieren hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares, éteres tales como tetrahidrofurano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, acetonitrilo y similares o uno de sus disolventes mezclados de los mismos y similares. Esta reacción es ventajosa en que se puede realizar en la copresencia de éteres corona. Los ejemplos del éter corona incluyen 15-corona-5-eter, 18-corona-6-eter y similares. La cantidad de éter corona a ser utilizada es 0,01 a 10 moles, preferiblemente 1 a 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXVI). Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y el disolvente a ser utilizado, es en general de 1 min a 48 h, preferiblemente de 10 min a 8 h. La temperatura de reacción es en general de -78 °C a 100 °C, preferiblemente de -10 °C a 70 °C.

[0102]

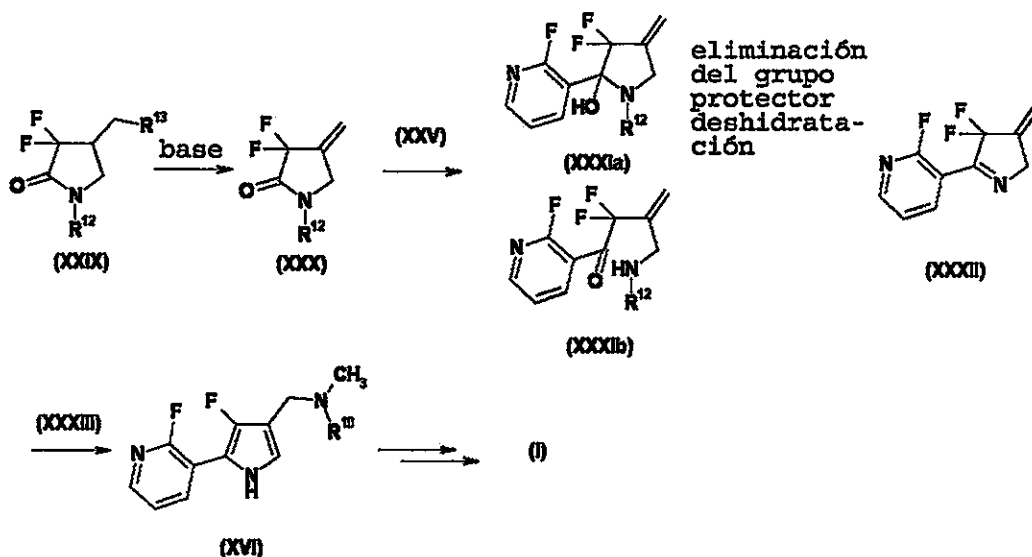
Se puede producir el compuesto (XXVIII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XXVII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (X) a partir del compuesto (IX).

[0103]

Se puede producir el compuesto (V) a partir del compuesto (XXVIII), por ejemplo, por medio de una reacción de formilación típica que incluye el tratamiento de un producto de reacción de cloruro de oxalilo con dimetilformamida y similares. Adicionalmente, Se puede producir el compuesto (V) por medio de un método que incluye introducir un grupo ciano y ácido carboxílico y convertir el compuesto resultante a aldehído y similares.

Adicionalmente, también se puede producir el compuesto (XVI) de acuerdo con el siguiente método. Se puede producir el compuesto (I) utilizando un método similar al método descrito con anterioridad.

[0104]



[0105]

Se puede producir el compuesto (XXIX), en donde R¹² es tal como se definió con anterioridad y R¹³ es un átomo de halógeno tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 66, p. 315 (2001) y similares o un método análogo a este. Los ejemplos del grupo protector de amida para R¹² incluyen, pero sin limitación particular, un grupo ter-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo tosilo, un grupo bencilo, un grupo alilo, y similares.

[0106]

Se puede producir el compuesto (XXX), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, al tratar el compuesto (XXIX) con una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio y similares, bases metálicas tales como etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de

189
153

sodio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), etc. y similares. La cantidad de la base a ser utilizada es de 0,8 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por 1 mol de compuesto (XXIX).

[0107]

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado mientras proceda la reacción, se prefieren hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares, éteres tales como tetrahydrofurano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, acetonitrilo y similares o uno de sus disolventes mezclado de los mismos y similares. Aunque el tiempo de reacción varía según los reactivos y el disolvente por usar, es en general de 1 min a 48 h, preferiblemente de 10 min a 8 h. La temperatura de reacción es en general de -78 °C a 100 °C, preferiblemente de -10 °C a 70 °C.

[0108]

Se puede producir el compuesto (XXXIa), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, o el compuesto (XXXIb), en donde cada símbolo en la fórmula es tal como se definió con anterioridad, a partir del compuesto (XXX) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (XXVI) a partir del compuesto (XXIV).

[0109]

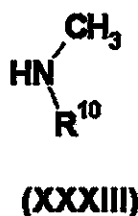
Se puede producir el compuesto (XXXII) al someter el compuesto (XXXIa) o el compuesto (XXXIb) a una reacción de desprotección y deshidratación. Aunque la condición de reacción no se limita en particular, varía según el tipo de grupo protector y el disolvente a ser utilizado. Por

ejemplo, la reacción de desprotección y deshidratación procede continuamente por tratamiento con un ácido tal como un ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

[0110]

Se puede producir el compuesto (XVI), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, al tratar un compuesto representado por la fórmula (XXXIII), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, con una base tal como hidruro de sodio, n-butil-litio y similares y haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (XXXII).

[0111]



[0112]

El grupo protector de R^{10} en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que este sea removible y los ejemplos de preferencia incluyen un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo y similares.

[0113]

Si bien el disolvente utilizado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que proceda la reacción, se prefieren los hidrocarburos tales como n-hexano, tolueno y similares, se prefieren los éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares o un disolvente mezclado de los mismos y similares. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los sustratos y el disolvente a ser utilizado, generalmente es de 1 min a 48 h, preferiblemente 10 min a 5 h. La temperatura de reacción es generalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0114]

Se puede aislar el compuesto (I) y purificar por un medio conocido tal como transferencia de fase,

concentración, extracción por disolvente, fraccionamiento, conversión de líquido, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como compuesto libre, se puede convertir a una sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo; a la inversa, cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, puede ser convertido en una forma libre u otra sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo a este.

[0115]

El compuesto (I) se puede usar como profármaco. El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que es convertido en el compuesto (I) en la condición fisiológica del cuerpo por una reacción con una enzima, ácido gástrico o similares, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis con el ácido gástrico y similares. El profármaco del compuesto (I) incluye un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo o fosforilo (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I) se modifica con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo o t-butilo, etc.); un compuesto en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo, ácido fosfórico o ácido bórico (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I) se modifica con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo o dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se modifica a éster o amida (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se modifica a éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxycarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-

2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, ^{éster} ciclohexiloxicarboniletílico o metilamida, etc.); y ⁵⁶ similares. Se pueden producir estos compuestos a partir del compuesto (I) por un método conocido per se. Adicionalmente, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que es convertido en el compuesto (I) bajo las condiciones fisiológicas, tal como se describe en Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

[0116]

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, todos estos isómeros y una mezcla de ellos también están abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto de un racemato también se abarca por el compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos únicos de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocidos per se (concentración, extracción por disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

[0117]

El compuesto (I) puede ser un cristal y tanto el cristal simple como las mezclas de cristales se abarcan en el compuesto (I). Los cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con los métodos de cristalización conocidos per se.

[0118]

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

[0119]

Un compuesto etiquetado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I y similares) y una forma de conversión de deuterio en donde ^1H ha sido convertido en $^2\text{H(D)}$ también se abarcan en el compuesto (I).

[0120]

163
157

El compuesto (I) o una sal del mismo o un profármaco del mismo de la presente invención (en adelante a veces abreviado como el compuesto de la presente invención) tienen un efecto inhibidor de la bomba de protones y efectivamente suprime la secreción ácida gástrica. Adicionalmente, dado que presentan baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción de fármacos, carcinogenicidad y similares) y elevada solubilidad en agua y son superiores en estabilidad, cinética in vivo (absorbabilidad, distribución, metabolismo, excreción y similares) y exhibición de eficacia, ellos son útiles como medicamentos.

[0121]

El compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, úlcera debido a estrés posoperatorio etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis erosiva; esofagitis por reflujo tales como esofagitis erosiva por reflujo y similares; enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático) tales como reflujo esofágico no erosivo, reflujo esofágico no acompañado por esofagitis y similares; esófago de Barrett; dispepsia funcional; cáncer gástrico (que incluye cáncer gástrico asociado con promoción de la producción de interleuquina-1 β debido a polimorfismo génico de interleuquina-1); linfoma MALT del estómago; hiperacidez; sangrado gastrointestinal superior causado por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica, estrés invasivo (por ejemplo, estrés causado por cirugía mayor que requiere manejo intensivo posoperatorio o trastorno cerebrovascular, lesión cefálica, insuficiencia orgánica múltiple o quemaduras extensas que requieren tratamiento intensivo) y similares; trastornos de las vías respiratorias; asma; y similares en mamíferos (por ejemplo,

157

humano, mono, oveja, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.), administración preanestésica, erradicación o contribución a la erradicación de *Helicobacter pilori* y similares. Tal como se utiliza aquí, esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) y enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático) mencionadas anteriormente en ocasiones se denominan colectivamente simplemente como GERD.

[0122]

El contenido de un compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso respecto del total de la composición. Aunque sujeto a cambios dependiendo del objetivo de administración, la ruta de administración, la enfermedad objetivo y similares, su dosis es de aproximadamente 0,5 a 1,500 mg/día, preferiblemente aproximadamente 5 a 150 mg/día, sobre la base del ingrediente activo, cuando, por ejemplo, el compuesto se administra oralmente como agente antiulceroso a un humano adulto (60 kg). El compuesto de la presente invención se puede administrar una vez por día o en 2 ó 3 porciones divididas por día.

[0123]

El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y se puede administrar en forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, por administraciones tópicas, rectales, intravenosas y similares) tal como está o como una preparación que contiene una composición farmacéutica que contiene un portador farmacológicamente aceptable mezclado de acuerdo con un método conocido per se, tal como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), polvo, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), comprimido de desintegración oral, película de desintegración oral, líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida, apósito y similares. En particular, el compuesto de la presente invención

preferiblemente se administra como preparación oral en la forma de comprimido, gránulo, cápsula y similares.

[0124]

El portador farmacológicamente aceptable que se puede utilizar para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales farmacéuticos, que incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, amortiguadores y agentes suavizantes para preparaciones líquidas y similares. También se pueden usar aditivos farmacéuticos comunes tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes acidificantes, agentes efervescentes y saborizantes, según necesidad. Dichos "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, óxido de titanio y similares. Dichos "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, y similares. Tales "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares. Tales "desintegrantes" incluyen (1) crospovidona, (2) los denominados superdesintegrantes tales como croscarmelosa sódica (fabricada por FMC-Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) y carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Yakuhin), etc., (3) carboximetilalmidón sódico (por ejemplo, producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz y similares. Dicha "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico

166
140

homopolímero 1-eténil-2-pirrolidinona, que incluye homopolímero de polivinilpirrolidona (PVPP) y 1-vinil-2-pirrolidinona y se ejemplifica por Colidon CL (marca comercial registrada; producido por BASF), Polyplasdon XL (marca comercial registrada; producido por ISP), Polyplasdon XL-10 (marca comercial registrada; producido por ISP), Polyplasdon INF-10 (marca comercial registrada; producido por ISP) y similares. Dichos "polímeros solubles en agua" incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en etanol y solubles en agua [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (en adelante también referido como HPC) etc., polivinilpirrolidona y similares], polímeros solubles en etanol y solubles en agua [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante también referido como HPMC), etc., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares]. Tales "sales inorgánicas básicas" incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren las sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Con mayor preferencia son las sales inorgánicas básicas de magnesio. Dichas sales inorgánicas básicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno y similares. Tales sales inorgánicas básicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno y potasio y similares. Tales 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 $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \bullet CO_3 \bullet 4H_2O]$ e hidróxido de aluminio y magnesio. Se prefieren carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares. Tales sales inorgánicas básicas de calcio incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio

167
161

precipitado, hidróxido de calcio, etc. Dichos "solventes" incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares. Tales "agentes solubilizantes" incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares. Dichos "agentes de suspensión" incluyen, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como esteariltrietaolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc.; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. y similares. Tales "agentes isotonzantes" incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol y similares. Tales "amortiguadores" incluyen, por ejemplo, soluciones amortiguadores de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc. y similares. Tales "agentes suavizantes" incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Tales "conservantes" incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares. Tales "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares. Tales "colorantes" incluyen, por ejemplo, colorantes alimenticios tales como Color alimenticio Amarillo N.º 5, Color alimenticio Rojo N.º 2, Color alimenticio azul N.º 2, etc.; colorantes de laca alimenticios, óxido férrico rojo y similares. Tales "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirrizinato de dipotasio, aspartamo, estevia, taumatina y similares. Tales "agentes acidificantes" incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y similares. Tales "agentes efervescentes" incluyen, por

158
162

ejemplo, bicarbonato de sodio y similares. Tales "saborizantes" pueden ser sustancias sintéticas o sustancias de ocurrencia natural e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol, fresa y similares.

[0125]

El compuesto de la presente invención se puede preparar como una preparación para administración oral de acuerdo con un método de conocimiento común, por ejemplo, por formación por compresión con un portador tal como un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante o similares y posteriormente recubrir la preparación según necesidad mediante un método comúnmente conocido con el propósito de enmascarar el sabor, la disolución entérica o la liberación sostenida. Para una preparación entérica, se puede proporcionar una capa intermedia por un método comúnmente conocido entre la capa entérica y la capa que contiene el fármaco con el propósito de separar las dos capas.

[0126]

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 recubre con el compuesto de la presente invención y, cuando sea necesario, una sal básica inorgánica y después se vuelve a recubrir con una capa de recubrimiento que contiene un polímero soluble en agua para dar una composición, que se recubre con una capa de recubrimiento entérica que contiene polietilenglicol, que luego se recubre con una capa de recubrimiento entérica que contiene citrato de trietilo, luego se recubre con una capa de recubrimiento entérica que contiene polietilenglicol y finalmente se recubre con manitol para dar gránulos finos, los cuales se mezclan con aditivos y se les da forma.

[0127]

La "capa de recubrimiento entérica" mencionada anteriormente incluye, por ejemplo, una capa que consiste

169
163

de una mezcla de uno o más tipos de sustratos de polímeros entéricos acuosos tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit (marca comercial registrada; producido por Rohm) L30D-55, Colicoat (marca comercial registrada; producido por BASF) MAE30DP, Polyquid (marca comercial registrada; producido por San-io Chemical) PA30 etc.), carboximetiletilcelulosa, laca y similares; sustratos de liberación sostenida tales como copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit (marca comercial registrada) NE30D, Eudragit (marca comercial registrada) RL30D, Eudragit (marca comercial registrada) RS30D, etc.) y similares; polímeros solubles en agua; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino y similares.

[0128]

Los "aditivos" anteriormente mencionados incluyen, por ejemplo, alcoholes de azúcar solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolas (marca comercial registrada) KG 801, Avicel (marca comercial registrada) PH 101, Avicel (marca comercial registrada) PH 102, Avicel (marca comercial registrada) PH 301, Avicel (marca comercial registrada) PH 302, Avicel (marca comercial registrada) RC-591 (celulosa cristalina • carmelosa de sodio) etc.), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), mezclas de las mismas, etc.) y similares. Adicionalmente, también se pueden utilizar aglutinantes, agentes acidificantes, agentes efervescentes, agentes edulcorantes, saborizantes, lubricantes, colorantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, etc.

[0129]

Se puede utilizar el compuesto de la presente invención en combinación con 1 a 3 de otros ingredientes

170
164

activos. Tales "otros ingredientes activos" incluyen, por ejemplo, sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona y sucesivamente. Los ejemplos de la "sustancia activa anti-*Helicobacter pylori*" incluyen antibióticos de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilina, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos de cefem (por ejemplo, cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, rokitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina, amikacina, etc.), imipenem y similares. De estos, se prefieren los antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos y similares. Tales "compuestos de imidazol" incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol y similares. Tales "sales de bismuto" incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto y similares. Tales "compuestos de quinolona" incluyen, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina y similares. Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, preferiblemente se usa un compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención con antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similares) y antibióticos de eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similares).

[0130]

Para el propósito de la erradicación de *Helicobacter pylori*, si bien el compuesto de la presente invención tiene acción anti-*H. pylori* propia (acción bacteriostática o acción de erradicación), se puede mejorar la acción antibacteriana de otros antibióticos sobre la base de la acción de control de pH en el estómago y similares y también provee un efecto de asistencia tal como un efecto de erradicación sobre la base de la acción de los

17
165

antibióticos que se usan en combinación. Tales "otros ingredientes activos" y el compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención se pueden mezclar, preparar como composición farmacéutica única [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluso cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.], de acuerdo con un método de conocimiento común y usar en combinación y también se pueden preparar como preparaciones separadas y administrar al mismo sujeto en forma simultánea o con un intervalo de tiempo.

[0131]

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un fármaco procinético, un fármaco de acción sobre el esfínter esofágico inferior (por ejemplo, supresor transitorio de la relajación del esfínter esofágico inferior, etc.), abridor del canal ClC-2 (estimulante de la secreción de jugo intestinal), un antagonista de receptor de histamina H_2 , un antiácido, un sedante, un estomáquico o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). Como "fármaco procinético", se puede mencionar por ejemplo, domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida, tegaserod y similares. Como "fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior", se pueden mencionar por ejemplo, agonistas de receptor de GABA-B tales como baclofeno, una de sus formas óptimamente activas y similares, antagonistas de receptor de glutamina y similares. Como "abridor de canal ClC-2 (estimulante de la secreción de jugo intestinal)", se puede mencionar lubiprostona y similares. Como "antagonista de receptor de histamina H_2 ", se pueden mencionar cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina y similares. Como "antiácido", se pueden mencionar carbonato de sodio e hidrógeno, hidróxido de aluminio y similares. Como "sedantes", se pueden mencionar diazepam, clordiazepóxido y similares. Como "estomáquicos", se pueden mencionar genciana, *Swertia japonica*, diastasa y similares. Como

172
166

"fármaco antiinflamatorio no esteroide", se puede mencionar por ejemplo, aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico, diclofenaco, etodoraco, piroxicam, celecoxib y similares.

[0132]

Un fármaco procinético, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior, un abridor del canal ClC-2 (estimulante de la secreción de jugo intestinal), un antagonista de receptor de histamina H₂, un antiácido, un sedante, un estomáquico o un fármaco antiinflamatorio no esteroide y el compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención se puede mezclar, preparar como única composición farmacéutica [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluso cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.] de acuerdo con un método conocido per se para el uso combinado o también se pueden preparar como preparaciones separadas se administran al mismo sujeto en forma simultánea o en un lapso de tiempo.

[0133]

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con los siguientes fármacos.

(i) inhibidor de bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(ii) agente antiácido oral de combinación, por ejemplo, Maalox, Aludrox y Gaviscon;

(iii) protector de la membrana mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabe sodio, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropilina-cobre y plaunotol;

(iv) agente antigástrico, por ejemplo, vacuna antigastrina, itriglumida y Z-360;

(v) antagonista de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetrona, palonosetrona, alosetrona, azasetrona, ramosetrona, mitrazapina, granisetrona, tropisetrona, E-3620, ondansetrona e indisetrona;

(vi) agonista de 5-HT₄, por ejemplo, tegaserod,

mosaprida, cinitaprida y oxtriptano;

(vii) agente laxante, por ejemplo, Trifiba, Fibogel, Konsilo, Isogel, Regulane, Celevac y Normacol;

(viii) agonista de GABA_B, por ejemplo, baclofeno y AZD-3355;

(ix) antagonista de GABA_B, por ejemplo, GAS-360 y SGS-742;

(x) bloqueador de canal de calcio, por ejemplo, arandipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, gallopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridilo, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudilo;

(xi) antagonista de dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;

(xii) antagonista de taquiquinina (NK), particularmente, antagonista de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y (2S,3S)-3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina;

(xiii) inhibidor de monóxido nítrico sintasa, por ejemplo, GW-274150, tilarginina, P54, disulfuro de guanidinoetilida y nitroflurbiprofeno;

(xiv) antagonista de receptor 1 vainilloide, por ejemplo, AMG-517 y GW-705498;

(xv) agonista de grelina, por ejemplo, capromorelina y TZP-101;

(xvi) inhibidor de AChE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092.
[0134]

Los fármacos anteriormente mencionados (i)-(xvi) y el

174
68

compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención se pueden mezclar, preparar como única composición farmacéutica [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluso cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.] de acuerdo con un método conocido per se para uso combinado o también se pueden preparar como preparaciones separadas y administrar al mismo sujeto en forma simultánea en un lapso de tiempo.

Ejemplos

[0135]

La presente invención se explica en detalle a continuación por referencia a los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos Experimentales, los cuales no se deben interpretar como limitantes.

[0136]

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la "temperatura ambiente" generalmente significa aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C, pero no está limitado en forma particularmente estricta. Las proporciones de mezclado de los líquidos muestran una proporción en volumen. A menos que se especifique otra cosa, "%" significa % en peso. El rendimiento es en mol/mol%. Se realizó cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm) fabricado por MERCK, Fuji Sylisia Chemical Ltd. Chromatorex (nombre comercial) NH (descrito como cromatografía de columna en gel de sílice básico) o Purif-Pack fabricado por MORITEX (descrito como cromatografía de columna en gel de sílice o cromatografía de columna en gel de sílice básico). El punto de fusión se mide utilizando un aparato de medición de punto de fusión de trazas de Yanagimoto o un aparato de medición de punto de fusión de trazas de Buechi (B-545) y se muestra sin modificaciones. Para el espectro de ¹H-RMN, se utiliza tetrametilsilano como estándar interno y aparatos de resonancia magnética nuclear Varian

125
169

Gemini-200 (200MHz), espectrómetro Mercuri-300 (300 MHz), Bruker AVANCE AV300 (300MHz) y JNM-AL400 (400MHz) JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) para las mediciones. Las siguientes abreviaturas se usan para mostrar los resultados de las mediciones.

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

[0137]

Ejemplo de referencia 1

(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

A una solución mezclada de (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (10,0 g) en dimetilsulfóxido (50 mL) y trietilamina (12,3 g) se agrega complejo de trióxido de azufre y piridina (15,0 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h, se agrega 1 mol/L de ácido clorhídrico y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano-acetato de etilo = 17:3→13:7) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 6,50 g, 66%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 4,08 (2H, d, $J = 4,5\text{Hz}$), 5,19 (1H, brs), 9,66 (1H, s).

[0138]

Ejemplo de referencia 2

4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,2-difluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo

Zinc en polvo (23,0 g) se lava con 0,1 mol/L de ácido clorhídrico, etanol y éter dietílico y se seca bajo presión reducida. Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de zinc en polvo lavada en tetrahidrofurano (300 mL) se

126
170

agrega una solución de (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (35,0 g) en tetrahidrofurano (50 mL), se agrega gradualmente bromodifluoroacetato de etilo (75,9 g) gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita durante 15 min. Se agrega 1 mol/L de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una solución mezclada de tetrahidrofurano (30 mL) y piridina (40 mL), se agregan trietilamina (19 mL), 4-dimetilaminopiridina (3,35 g) y cloruro de 4- metilbencensulfonilo (39,2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava dos veces con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 44,8 g, 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,46 (9H, s), 2,46 (3H, s), 3,26-3,43 (1H, m), 3,71 (1H, brs), 4,28 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,77 (1H, brs), 5,08-5,24 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,80 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$).

[0139]

Ejemplo de referencia 3

3,3-difluoro-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,2-

177
171

difluoro-3-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato de etilo (44,8 g) en acetato de etilo (50 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se destila azeotrópicamente dos veces con tolueno. La mezcla obtenida se disuelve en acetonitrilo (20 mL), se agrega trietilamina (15,6 g) y la mezcla se agita durante 3 h. Se agregan bicarbonato de diterc-butilo (33,6 g) y 4-dimetilaminopiridina (3,76 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 32,0 g, 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 2,48 (3H, s), 3,81-3,91 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,94-5,06 (1H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$).

[0140]

Ejemplo de referencia 4

4-metilbencensulfonato de 4,4-Difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo

A una solución de diisopropilamina (8,76 g) en tetrahidrofurano (230 mL) se agregan 1,6 mol/L de solu de n-butil-litio y hexano (51 mL) a -78°C y la mezcla se agita durante 1 h. Se agrega 2-fluoropiridina (11,2 g) gota a gota y la mezcla se agita durante 2 h. A la suspensión resultante de color amarillo pálido se agrega lentamente gota a gota una solución de 3,3-difluoro-4-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de

178
172

terc-butilo (22,6 g) en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla se agita durante 1 h. Se agrega agua a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. La mezcla obtenida se disuelve en diclorometano (30 mL), se agrega ácido trifluoroacético (100 mL) gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita durante 4 h mientras se deja calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con acetato de etilo y se agrega una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio hasta que la mezcla llegue a ser neutra. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-3:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento de 10,9 g, 51%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 4,17-4,28 (1H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 5,06-5,13 (1H, m), 7,31 (1H, ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,9\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,85 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,22-8,31 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m).

[0141]

Ejemplo de referencia 5

2-Fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina

A una solución de 4-metilbencensulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo (18,0 g) en tetrahidrofurano (180 mL) se agrega borhidruro de sodio (3,68 g) bajo enfriamiento con hielo, se agrega adicionalmente metanol (90 mL) y la mezcla se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo

HT
173

presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida para dar 4-metilbencensulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo. A una suspensión de hidruro de sodio (9,74 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se agrega gota a gota una solución de 4-metilbencensulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo en tetrahidrofurano (100 mL) bajo enfriamiento con hielo, se agrega 15-corona-5 (32,2 g) y la mezcla se agita durante 3 h. Se agrega solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→3:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento de 6,35 g, 72%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,10 (1H, t, $J = 2,9\text{Hz}$), 6,69 (1H, dt, $J = 4,6, 3,4\text{Hz}$), 7,20-7,30 (1H, m), 8,00 (1H, dt, $J = 4,7, 1,7\text{Hz}$), 8,25 (1H, ddd, $J = 10,3, 7,8, 1,9\text{Hz}$), 8,69 (1H, brs).

[0142]

Ejemplo de referencia 6

2-Fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina

A una suspensión de hidruro de sodio (3,32 g) en tetrahidrofurano (70 mL) se agrega gota a gota una solución de 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina (5,98 g) en tetrahidrofurano (30 mL) bajo enfriamiento con

180
174

hielo y la mezcla se agita durante 30 min. se agregan 15-corona-5 (18,3 g) y trifluorometansulfonato de tris(1-metiletil)sililo (25,4 g) y la mezcla se agita durante 1 h. El disolvente se evapora hasta la mitad del volumen bajo presión reducida, se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 19:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 10,9 g, 98%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,04 (18H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,09-1,19 (3H, m), 6,17 (1H, dd, $J = 3,2, 1,5\text{Hz}$), 6,70 (1H, dd, $J = 4,8, 3,3\text{Hz}$), 7,21 (1H, ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,7\text{Hz}$), 7,78 (1H, ddd, $J = 9,3, 7,3, 2,1\text{Hz}$).

[0143]

Ejemplo de referencia 7

4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de N,N-dimetilformamida (717 mg) en diclorometano (20 mL) se agrega cloruro de oxalilo (1,13 g) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agita durante 10 min. A la suspensión obtenida se agrega una solución de 2-fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina (1,50 g) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió bajo enfriamiento con hielo, se agrega 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (30 mL) y la mezcla se agita durante 15 min. El disolvente se evapora hasta la mitad del volumen bajo presión reducida y el residuo se divide en partes añadiéndola agregar acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y

181
175

se concentra bajo presión reducida. El sólido residual se lava con éter diisopropílico (30 mL) y se filtra por succión para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento de 726 mg, 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,29-7,40 (2H, m), 8,11 (1H, dt, J = 4,8, 1,6Hz), 8,29 (1H, ddd, J = 10,0, 7,9, 1,9Hz), 9,22 (1H, brs), 9,90 (1H, s).

[0144]

Ejemplo de referencia 8

{[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (261 mg) en tetrahidrofurano (1 mL)-metanol (2 mL) se agrega solución metanólica al 40% de metilamina (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 20 min. Se agrega borhidruro de sodio (142 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se agregan agua (4 mL) y acetato de etilo (4 mL). Se agrega bicarbonato de di-terc-butilo (410 mg) a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se separa entre acetato de etilo y una la capa acuosa y la capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→3:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento de 347 mg, 86%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,46-6,94 (1H, m), 7,15-7,32 (1H, m), 8,00 (1H, dt, J = 4,7, 1,7Hz), 8,23 (1H, ddd, J = 10,2, 7,9, 1,9Hz), 8,66 (1H, brs).

[0145]

Ejemplo de referencia 9

2-(Bencilsulfanil)-3-metilpiridina

182
776

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,44 g) en tetrahidrofurano (45 mL) se agrega gota a gota fenilmetanotiol (465 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 15 min. Se agrega 2-Bromo-3-metilpiridina (2,0 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se concentra bajo presión reducida. La capa acuosa residual se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 97:3) para dar el compuesto del título como un aceite gris (rendimiento de 1,79 g, 72%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 4,49 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 7,6, 4,9Hz), 7,19-7,35 (5H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 8,32 (1H, dd, J = 4,9, 1,1Hz).

[0146]

Ejemplo de referencia 10

Cloruro de 3-metilpiridin-2-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-3-metilpiridina (1,79 g) en ácido acético (16 mL)-agua (8 mL) se agrega N-clorosuccinimida (3,33 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se agrega solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-3:2) para dar el compuesto del título como un aceite crudo de color amarillo pálido (rendimiento de 153 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,78 (3H, s), 7,57 (1H, dd, J = 7,9, 4,5Hz), 7,82 (1H, ddd, J = 7,7, 1,5, 0,8Hz), 8,61 (1H, dd,

$J = 4,5, 1,1\text{Hz}$).

[0147]

Ejemplo de referencia 11

{[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 20 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se agrega una solución de {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-corona-5 (110 mg), cloruro de 3-metilpiridin-2-sulfonylo crudo (153 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-11:9) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 113 mg, 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,43 (3H, s), 2,90 (3H, s), 4,32 (2H, brs), 7,20 (1H, ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,7\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,36 (1H, dd, $J = 7,8, 4,6\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 7,8, 0,8\text{Hz}$), 7,76-7,85 (1H, m), 8,19 (1H, ddd, $J = 4,9, 2,0, 1,0\text{Hz}$), 8,29 (1H, dd, $J = 4,5, 0,9\text{Hz}$).

[0148]

Ejemplo de referencia 12

2-(Bencilsulfanyl)-4-metilpiridina

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 512 mg) en tetrahidrofurano (45 mL) se agrega gota a gota fenilmetanotiol (1,52 g) a temperatura ambiente, se agrega 2-bromo-4-metilpiridina (2,0 g) y la mezcla se agita a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada,

se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 24:1) para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento de 1,40 g, 56%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,26 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 5,1Hz), 6,99 (1H, s), 7,17-7,32 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 5,1Hz).

[0149]

Ejemplo de referencia 13

Fluoruro de 4-metilpiridin-2-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-4-metilpiridina (1,40 g) en ácido acético (10 mL)-agua (5 mL) se agrega N-clorosuccinimida (3,48 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se agrega fluoruro de potasio (379 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa acuosa separada se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1-1:1) para dar el compuesto del título como un aceite crudo de color amarillo pálido (rendimiento de 343 mg, 30%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 7,50 (1H, dt, J = 4,9, 0,7Hz), 7,95 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,9Hz).

[0150]

Ejemplo de referencia 14

({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión (3 mL) de hidruro de sodio (60% en

185
179

aceite, 60 mg) en tetrahydrofurano se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5 (330 mg) y fluoruro de 4-metilpiridin-2-sulfonilo (343 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1-1:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 333 mg, 70%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,27 (2H, brs), 7,27-7,34 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,87 (1H, ddd, J = 9,2, 7,5, 1,9Hz), 8,26 (1H, d, J = 3,8Hz), 8,45 (1H, d, J = 4,9Hz).

[0151]

Ejemplo de referencia 15

2-(Bencilsulfanil)-5-fluoropiridina

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 440 mg) en tetrahydrofurano (40 mL) se agrega gota a gota fenilmetanotiol (1,37 g) a temperatura ambiente, se agrega 2-bromo-5-fluoropiridina (1,76 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se concentra bajo presión reducida. La capa acuosa residual se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 97:3) para dar el compuesto del título como un aceite marrón crudo (rendimiento de 244 mg).

[0152]

Ejemplo de referencia 16

176
180

Fluoruro de 5-fluoropiridin-2-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-5-fluoropiridina cruda (244 mg) en ácido acético (3 mL)-agua (1,5 mL) se agrega N-clorosuccinimida (594 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h. El fluoruro de potasio (65 mg) se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-3:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro crudo (rendimiento de 69 mg, 35%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,75 (1H, ddd, $J = 8,7, 7,4, 2,7\text{Hz}$), 8,20 (1H, dd, $J = 8,8, 4,1\text{Hz}$), 8,66 (1H, d, $J = 2,8\text{Hz}$).

[0153]

Ejemplo de referencia 17

{[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (220 mg) y fluoruro de 5-fluoropiridin-2-sulfonilo (120 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 28 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en

187
181

columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-7:3) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 69 mg, 29%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, brs), 7,24-7,34 (2H, m), 7,52 (1H, ddd, J = 8,7, 7,5, 2,8Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 4,1Hz), 7,85 (1H, ddd, J = 9,2, 7,4, 2,0Hz), 8,27 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,6Hz).

[0154]

Ejemplo de referencia 18

2-(Bencilsulfanil)-4-metoxipiridina

A una solución de 2-cloro-4-metoxipiridina (786 mg) en tolueno (10 mL) se agregan fenilmetanotiol (683 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,56 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (202 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (256 mg) y la mezcla se agita a 80 °C durante 26 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 19:1) para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (rendimiento de 454 mg, 38%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,79 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 5,9, 2,5Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,19-7,34 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 5,7Hz).

[0155]

Ejemplo de referencia 19

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-4-metoxipiridina (453 mg) en ácido acético (4 mL)-agua (2 mL) se agrega N-clorosuccinimida (1,10 g) bajo enfriamiento con hielo, se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se

188
182

extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1-1:1) para dar cloruro de 4-metoxipiridin-2-sulfonilo crudo en forma de un aceite de color amarillo pálido. Luego, a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 30 mg) en tetrahydrofurano (2,5 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (165 mg) y una solución de cloruro de 4-metoxipiridin-2-sulfonilo crudo obtenido con anterioridad en tetrahydrofurano (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3-1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 96 mg, rendimiento de 2 etapas 9%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,27 (2H, brs), 6,94 (1H, dd, J = 5,6, 2,4Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,28 (1H, dd, J = 5,3, 2,1Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 9,2, 7,5, 1,8Hz), 8,26 (1H, d, J = 4,7Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,7Hz).

[0156]

Ejemplo de referencia 20

3-(Bencilsulfanil)-5-fluoropiridina

A una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (522 mg) en tolueno (5 mL) se agregan fenilmetanotiol (370 mg), N,N-diisopropiletilamina (831 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (108 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (138 mg) y la mezcla

189
183

se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra a través de gel de sílice. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (rendimiento de 587 mg, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,13 (2H, s), 7,23-7,33 (6H, m), 8,25-8,26 (1H, m), 8,30-8,31 (1H, m).

[0157]

Ejemplo de referencia 21

Cloruro de 5-fluoropiridin-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-fluoropiridina (573 mg) en ácido acético (7,5 mL)-agua (2,5 mL) se agrega N-clorosuccinimida (1,40 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se destila azeotrópicamente con tolueno y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-7:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 376 mg, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,04 (1H, ddd, J = 7,0, 2,7, 2,0Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,6Hz), 9,10 (1H, dd, J = 1,1, 0,8Hz).

[0158]

Ejemplo de referencia 22

(({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 20 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-

190
184

fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-corona-5 (132 mg) y una solución de cloruro de 5-fluoropiridin-3-sulfonilo (127 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 224 mg, 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,73-7,86 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 4,2Hz), 8,46 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 2,7Hz).

[0159]

Ejemplo de referencia 23

3-(Bencilsulfanil)-4-metilpiridina

A una solución de 3-bromo-4-metilpiridina (1,0 g) en tolueno (12 mL) se agregan fenilmetanotiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (213 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (269 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1→1:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 740 mg, 59%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,27 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 4,9Hz), 7,14-7,35 (5H, m), 8,30 (1H, d, J = 5,3Hz), 8,45 (1H, s).

[0160]

Ejemplo de referencia 24

Cloruro de 4-metilpiridin-3-sulfonilo

19
185

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-4-metilpiridina (740 mg) en ácido acético (9 mL)-agua (3 mL) se agrega N-clorosuccinimida (1,84 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se destila azeotrópicamente con tolueno y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-3:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro crudo (rendimiento de 676 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 7,34-7,44 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 4,9 Hz), 9,19 (1H, s).

[0161]

Ejemplo de referencia 25

{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 24 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-corona-5 (132 mg) y una solución de cloruro de 4-metilpiridin-3-sulfonilo crudo (125 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:

192
546

hexano-acetato de etilo = 17:3→1:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 127 mg, 53%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,19 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,23-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, brs), 7,82 (1H, dt, J = 8,3,1,9Hz), 8,18-8,26 (2H, m), 8,58 (1H, d, J = 5,1Hz).

[0162]

Ejemplo de referencia 26

3-(Bencilsulfanil)-5-metilpiridina

A una solución de 3-bromo-5-metilpiridina (888 mg) en tolueno (10 mL) se agregan fenilmetanotiol (705 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,47 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (189 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (239 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→17:3) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 1,06 g, 95%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,26 (3H, d, J = 0,8Hz), 4,09 (2H, s), 7,20-7,33 (5H, m), 7,37 (1H, dt, J = 2,1, 0,8Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,1Hz).

[0163]

Ejemplo de referencia 27

Cloruro de 5-metilpiridin-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-metilpiridina (1,06 g) en ácido acético (15 mL)-agua (5 mL) se agrega N-clorosuccinimida (2,63 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía

193
187

en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→17:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 700 mg, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 7,96-8,22 (1H, m), 8,78 (1H, d, J = 1,5Hz), 9,06 (1H, d, J = 2,3Hz).

[0164]

Ejemplo de referencia 28

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 24 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5 (264 mg) y una solución de cloruro de 4-metilpiridin-3-sulfonilo (249 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 370 mg, 77%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,35 (3H, d, J = 0,4Hz), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, ddd, J = 7,3, 5,2, 1,5Hz), 7,38 (1H, brs), 7,76-7,90 (1H, m), 8,25-8,34 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,5Hz).

[0165]

Ejemplo de referencia 29

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 31

194
188

mg) en tetrahydrofurano (3 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (100 mg), 15-corona-5 (170 mg), clorhidrato de cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo (91 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3-1:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 123 mg, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,62 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,0, 1,9Hz), 7,76-7,86 (1H, m), 8,27-8,36 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,3Hz).

[0166]

Ejemplo de referencia 30

3-(Bencilsulfanil)-2-metilpiridina

A una solución de 3-bromo-2-metilpiridina (1,0 g) en tolueno (12 mL) se agregan fenilmetanotiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (213 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (269 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1-3:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento de 742 mg, 59%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,56 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 7,6, 5,0Hz), 7,21-7,34 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 7,8, 1,6Hz), 8,30 (1H, dd, J = 4,8, 1,6Hz).

[0167]

195
189

Ejemplo de referencia 31

Cloruro de 2-metilpiridin-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-2-metilpiridina (731 mg) en ácido acético (9 mL)-agua (3 mL) se agrega N-clorosuccinimida (1,81 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 175 mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,03 (3H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,1, 4,7Hz), 8,33 (1H, dd, J = 8,1, 1,7Hz), 8,80 (1H, dd, J = 4,7,1,7Hz).

[0168]

Ejemplo de referencia 32

({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 34 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metil de terc-butilo carbamato (226 mg), 15-corona-5 (185 mg) y una solución de cloruro de 2-metilpiridin-3-sulfonilo (174 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3→1:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 288 mg,

86%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,61 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,1, 4,7Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,1, 1,7Hz), 7,42 (1H, brs), 7,79 (1H, ddd, J = 9,2, 7,3, 2,1Hz), 8,19-8,26 (1H, m), 8,63 (1H, dd, J = 4,9, 1,5Hz).

[0169]

Ejemplo de referencia 33

2-(Bencilsulfanil)-5-metoxipiridina

A una solución de 2-bromo-5-metoxipiridina (1,13 g) en tolueno (15 mL) se agregan fenilmetanotiol (820 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,71 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (220 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (278 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 49:1-19:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 1,47 g, cuantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,83 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,99-7,10 (2H, m), 7,19-7,31 (3H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J = 2,6, 0,9Hz).

[0170]

Ejemplo de referencia 34

Cloruro de 5-metoxipiridin-2-sulfonilo

A una solución de 2-(bencilsulfanil)-5-metoxipiridina (1,47 g) en ácido acético (9 mL)-agua (3 mL) se agrega N-clorosuccinimida (3,20 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de

(97)
191

etilo = 19:1→17:3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento de 984 mg, 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,00 (3H, s), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 2,8Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8Hz).

[0171]

Ejemplo de referencia 35

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 168 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregan {4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butilo (970 mg), 15-corona-5 (925 mg) y una solución de cloruro de 5-metoxipiridin-2-sulfonilo (984 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida hasta la mitad del volumen, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 17:3→1:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 1,38 g, 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 7,16 (1H, dd, J = 8,8,2,9Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 9,2, 7,4, 2,1Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,26 (1H, ddd, J = 4,9, 1,9, 0,9Hz).

[0172]

Ejemplo de referencia 36

Trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo

A una solución de 5-cloropiridin-3-ol (1,30 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregan trietilamina (1,21 g) y N-fenilbis(trifluorometansulfonimide) (3,93 g) a

148
192

temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 20 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 99:1-19:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 1,73 g, 66%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,69 (1H, t, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,64 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$).

[0173]

Ejemplo de referencia 37

3-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridina

A una solución de trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo (1,73 g) en tolueno (15 mL) se agregan fenilmetanotiol (861 mg), N,N -diisopropiletilamina (1,88 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (121 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (153 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-hexano-acetato de etilo = 19:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento de 1,63 g, cuantitativo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,12 (2H, s), 7,21-7,36 (5H, m), 7,53 (1H, t, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,36 (2H, d, $J = 1,9\text{Hz}$).

[0174]

Ejemplo de referencia 38

Cloruro de 5-cloropiridin-3-sulfonilo

A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-cloropiridina (1,63 g) en ácido acético (9 mL)-agua (3 mL) se agrega N -clorosuccinimida (3,53 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se

199
193

concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se destila azeotrópicamente con tolueno y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 49:1→9:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 1,26 g, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,29 (1H, t, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,91 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 9,12 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$).

[0175]

Ejemplo de referencia 39

((1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 52 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregan {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-corona-5 (286 mg) y una solución de cloruro de 5-cloropiridin-3-sulfonilo (318 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 20 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento de 391 mg, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,33 (1H, ddd, $J = 7,3, 5,2, 1,5\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,80 (1H, ddd, $J = 9,2, 7,5, 1,9\text{Hz}$), 8,26-8,38 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 8,76 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

200
194

[0176]

Ejemplo 1

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (107 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1-1:1) para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 45 mg, 54%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 mL) se agrega gota a gota a una solución de ácido fumárico (14 mg) en etanol (2 mL) y la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 51 mg, 88%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,73 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,32-7,39 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,8, 4,4Hz), 7,74-7,83 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,27 (1H, d, J = 4,2Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,5Hz), 3H no detectado.

297
195

[0177]

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (333 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 191 mg, 66%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 2,56 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,45 (1H, ddd, J = 7,3, 5,0, 1,7Hz), 7,54 (1H, s), 7,59-7,66 (1H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 8,33-8,40 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 4,9Hz), 9,11 (2H, brs).

[0178]

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (69 mg) en acetato de etilo (1,5 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 31 mg, 51%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,58 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,41-7,49 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,82-7,91 (2H, m), 8,05 (1H, dt, J = 8,6, 2,8Hz), 8,36 (1H, ddd, J = 4,9, 1,9,

202
196

0,9Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,97 (2H, brs).

[0179]

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (94 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 65 mg, 79%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,57 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,06 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,33 (1H, dd, J = 5,7, 2,7Hz), 7,46 (1H, ddd, J = 6,9, 5,2, 1,5Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,89 (1H, ddd, J = 9,3, 7,6, 1,7Hz), 8,30-8,39 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,7Hz), 9,01 (2H, brs).

[0180]

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (224 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agrega solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 127 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,58 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,46-7,55

203
197

(1H, m), 7,87-7,97 (2H, m), 8,03 (1H, dt, J = 7,6, 2,3Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,2Hz), 8,49 (1H, s), 9,04 (1H, d, J = 2,3Hz), 9,09 (2H, brs).

[0181]

Ejemplo 6

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (127 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (0,5 mL) se agrega solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 97 mg, 97%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 mL) se agrega gota a gota a una solución de ácido fumárico (30 mg) en etanol (2 mL) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 103 mg, 81%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,76 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, J = 7,3, 5,1, 1,8Hz), 7,52 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,85 (1H, ddd, J = 9,5, 7,4, 1,9Hz), 8,14 (1H, s), 8,32 (1H, ddd, J = 4,9, 1,9, 0,9Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,1Hz), 3H no detectado.

204
198

[0182]

Ejemplo 7

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (370 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agrega solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida para dar

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 256 mg, 88%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 mL) se agrega gota a gota a una solución de ácido fumárico (78 mg) en etanol (2 mL) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol-agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 288 mg, 87%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,70 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,50 (1H, ddd, J = 7,3, 5,1, 1,9Hz), 7,63-7,71 (2H, m), 7,90 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 2,0Hz), 8,36-8,41 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,3Hz), 3H no detectado.

[0183]

Ejemplo 8

0,5 fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-

205
199

metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-
metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (123 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina en forma de un aceite incoloro (rendimiento de 88 mg, 91%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (2 mL) se agrega gota a gota a una solución de ácido fumárico (27 mg) en etanol (2 mL) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol-agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 78 mg, 77%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,30 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,61 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,45-7,53 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,3, 2,3Hz), 7,91 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 1,9Hz), 8,35-8,40 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,3Hz), 2H no detectado.

[0184]

Ejemplo 9

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-

206
200

metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamatato de terc-butilo (288 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida para dar

1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-

metilmetanamina en forma de un aceite incoloro (rendimiento de 220 mg, 97%). Una solución de la 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtenida en acetato de etilo (3 mL) se agrega gota a gota a una solución de ácido fumárico (67 mg) en etanol (3 mL) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 253 mg, 88%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,41 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 4,7Hz), 7,42 (1H, ddd, J = 7,2, 5,1, 1,7Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,5Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 1,9Hz), 8,28-8,34 (1H, m), 8,73 (1H, dd, J = 4,7, 1,7Hz), 3H no detectado.

[0185]

Ejemplo 10

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-

207
201

1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (1,38 g) en acetato de etilo (6 mL) y 2-propanol (3 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza en etanol-agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 1,06 g, 88%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,54 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,38-7,46 (1H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,75-7,87 (2H, m), 8,33 (1H, dt, J = 4,7,0,8Hz), 8,36 (1H, d, J = 3,0Hz), 9,20 (2H, brs).

[0186]

Ejemplo 11

Clorhidrato de 1-{1-[(5-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (391 mg) en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL) se agregan 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 298 mg, 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,57 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,52 (1H, ddd, J = 7,3, 5,1, 1,9Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 2,0Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,5Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2Hz), 8,43 (1H, ddd, J = 4,9, 1,8, 0,8Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,33 (2H, brs).

[0187]

Ejemplo 12

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el

208
202

Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina.

[0188]

Ejemplo 13

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando 2-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina.

[0189]

Ejemplo 14

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se elimina el grupo terc-butilo de la 4-ter-butoxi-2,5-difluoropiridina y el compuesto resultante se metila para dar 2,5-difluoro-4-metoxipiridina, que es luego se somete a síntesis de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3.

[0190]

Ejemplo 15

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20, Ejemplo de referencia 21, Ejemplo de referencia 22 y Ejemplo 5 y utilizando 3-bromo-5-metoxipiridina.

[0191]

Ejemplo 16

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza 5-Cloro-3-fluoro-2-metilpiridina a partir de 5-cloro-3-fluoro-2-yodopiridina por medio de una reacción de acoplamiento de ácido borónico y el compuesto resultante se somete a síntesis de la misma manera que en

el Ejemplo de referencia 20, Ejemplo de referencia 21, Ejemplo de referencia 22 y Ejemplo 5.

[0192]

Ejemplo 17

1-{1-[(4,6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando 2-bromo-4,6-dimetilpiridina.

[0193]

Ejemplo 18

1-{1-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando cloruro de 5-cloropiridin-2-sulfonilo.

[0194]

Ejemplo 19

1-{1-[(5,6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando 6-bromo-2,3-dimetilpiridina.

[0195]

Ejemplo 20

1-{1-[(4,5-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se sintetiza el compuesto de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15, Ejemplo de referencia 16, Ejemplo de referencia 17 y Ejemplo 3 y utilizando 2-bromo-4,5-dimetilpiridina.

[0196]

Ejemplo 21

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

248
204

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (751 mg) se disuelve en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 647 mg, 95%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,38 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 7,23-7,30 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,36 (1H, s), 7,88 (1H, ddd, J = 9,3, 7,4, 1,9Hz), 8,22-8,29 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 4,5Hz), 1H no detectado.

[0197]

Ejemplo 22

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

((4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (780 mg) se disuelve en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1→3:7) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento de 619 mg, 87%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,41 (1H, dt, J = 7,3, 2,2Hz), 7,80 (1H, ddd, J = 9,2, 7,4, 2,0Hz), 8,28-8,39 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,6Hz), 1H no detectado.

[0198]

Ejemplo 23

Fumarato de 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-

2318

metilmetanamina

A una solución de ácido fumárico (58 mg) en etanol (2 mL) se agrega una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) en acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 224 mg, 91%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,35-2,40 (6H, m), 3,73 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, $J = 7,3, 5,1, 1,8\text{Hz}$), 7,49-7,55 (2H, m), 7,59 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,86 (1H, ddd, $J = 9,5, 7,4, 1,9\text{Hz}$), 8,27-8,39 (1H, m), 8,54 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 3H no detectado.

[0199]

Ejemplo 24

Succinato de 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ácido succínico (59 mg) en etanol (2 mL) se agrega una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) en acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol-agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 232 mg, 93%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,34 (3H, s), 2,36 (4H, s), 2,37 (3H, s), 3,66 (2H, s), 7,39-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,55-7,63 (1H, m), 7,86 (1H, ddd, $J = 9,5, 7,4, 1,9\text{Hz}$), 8,34 (1H, ddd, $J = 4,9, 1,9, 0,9\text{Hz}$), 8,54 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 3H no detectado.

[0200]

Ejemplo 25

0,5 fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ácido fumárico (36 mg) en etanol (2

29
212

mL) se agrega una solución de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (120 mg) en acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 113 mg, 82%).
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,32 (3H, s), 3,63 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,50 (1H, ddd, J = 7,3, 5,1, 1,9Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 2,0Hz), 7,98-8,05 (1H, m), 8,31-8,42 (1H, m), 8,48 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 2,8Hz), 2H no detectado.

[0201]

Ejemplo 26

Succinato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Una solución de ácido succínico (46 mg) en etanol (4 mL) se agrega a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) y la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 167 mg, 85%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,38 (4H, s), 3,64 (2H, s), 7,50 (1H, ddd, J = 7,2, 5,0, 1,9Hz), 7,66 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 9,6, 7,5, 2,0Hz), 7,98-8,03 (1H, m), 8,34-8,42 (1H, m), 8,44-8,53 (1H, m), 9,01 (4H, d), 3H no detectado.

[0202]

Ejemplo 27

L-tartrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Una solución de ácido L-tartárico (59 mg) en etanol (4 mL) se agrega a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) y la mezcla se concentra bajo

243
207

presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 184 mg, 88%).

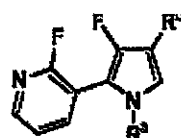
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,44 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,00 (2H, s), 7,51 (1H, ddd, J = 7,3, 5,2, 1,9Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 9,5, 7,4, 1,9Hz), 8,00 (1H, dt, J = 7,8, 2,3Hz), 8,38-8,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 2,6Hz), 5H no detectado.

[0203]

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos de referencia se muestran en las Tablas 1-2.

[0204]

[Tabla 1]

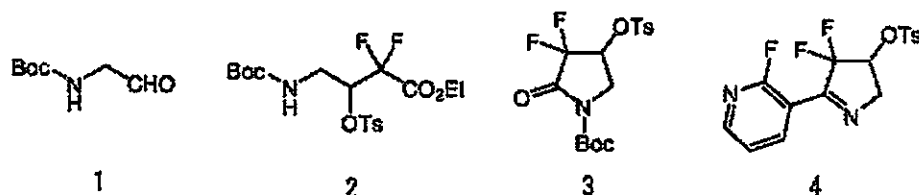


Ej. de ref. N.º	R ^a	R ^b	Ej. de ref. N.º	R ^a	R ^b
5	H	H	28		CH ₂ N(Me)Boc
6		H	29		CH ₂ N(Me)Boc
7	H	CHO	32		CH ₂ N(Me)Boc
8	H	CH ₂ N(Me)Boc	35		CH ₂ N(Me)Boc
11		CH ₂ N(Me)Boc	38		CH ₂ N(Me)Boc
14		CH ₂ N(Me)Boc			
17		CH ₂ N(Me)Boc			
19		CH ₂ N(Me)Boc			
22		CH ₂ N(Me)Boc			
26		CH ₂ N(Me)Boc			

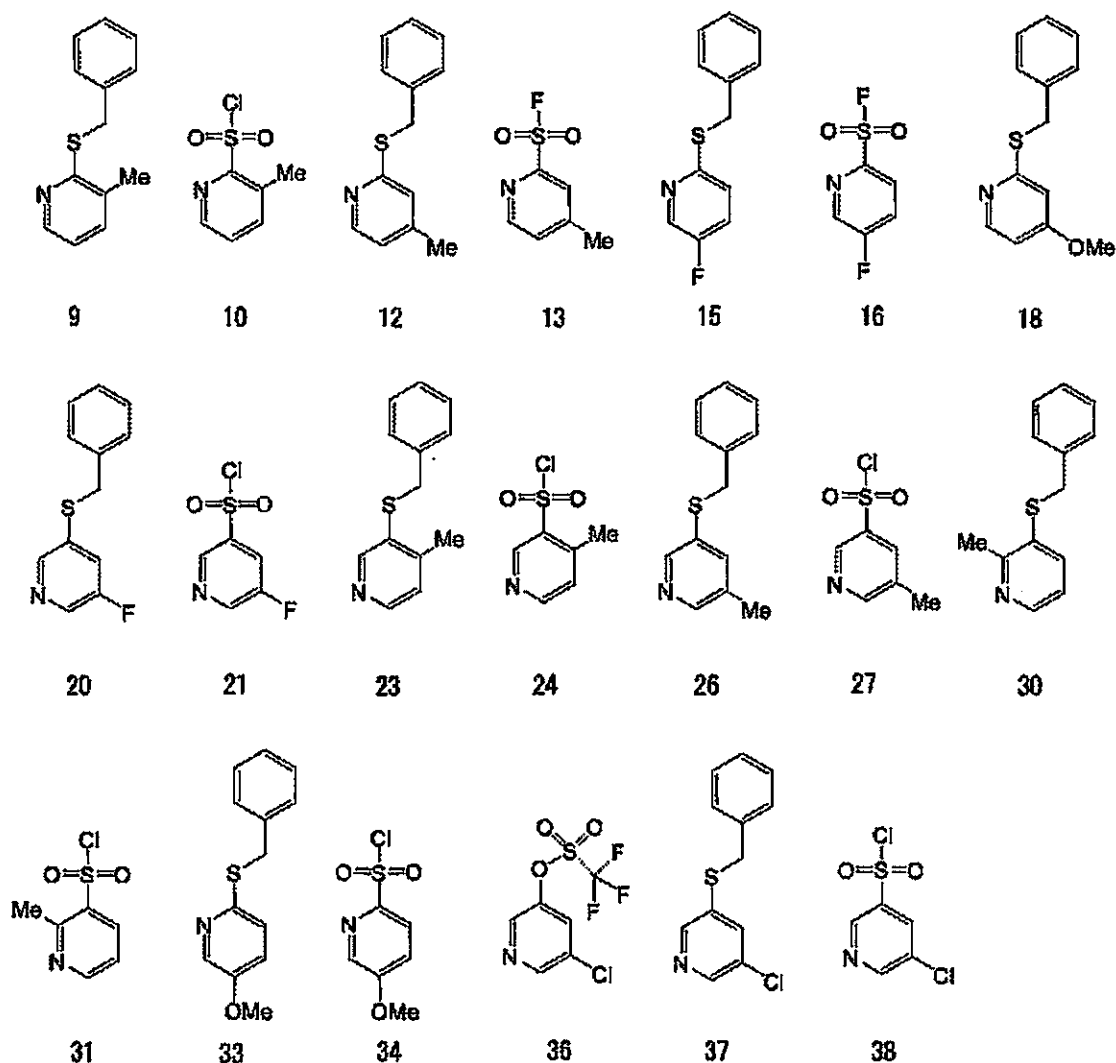
245
209

[Tabla 2]

Fórmulas estructurales de los Ejemplos de referencia 1-4



Otras fórmulas estructurales de los Ejemplos de referencia 9-39



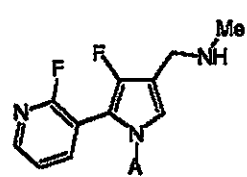
[0206]

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se muestran en la Tabla 3.

[0207]

[Tabla 3]

210



Ej. N.º	A	sal por adición	Ej. N.º	A	sal por adición
1			11		HCl
2		HCl	21		
3		HCl	22		
4		HCl	23		
5		HCl	24		
6			25		 0.5
7			26		
8		 0.5	27		
8					
10		HCl			

[0208]

Ejemplo experimental 1

Prueba de actividad inhibidora de protón de potasio - adenosina trifosfatasa (H^+ , K^+ -ATPasa)

De acuerdo con el método [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] de Wallmark et al., se prepara una fracción microsómica de membrana mucosa gástrica de estómago de cerdo. Primero se extrae el estómago de cerdo, se lava con agua corriente, se sumerge en 3 mol/L de solución salina y se seca la superficie de la membrana mucosa con una toalla

247
211

de papel. Se separa la membrana mucosa gástrica, se pica y se homogeniza en una 0,25 mol/L de solución de sacarosa (pH 6,8) que contiene 1 mmol/L de EDTA y 10 mmol/L de tris-ácido clorhídrico utilizando Polytron (Kinematica). El homogenado obtenido se centrifuga a 20.000Xg durante 30 min y el sobrenadante se centrifuga a 100.000Xg durante 90 min. El precipitado se suspende en 0,25 mol/L de solución de sacarosa, se superpone en 0,25 mol/L de solución de sacarosa que contiene 7,5% Ficoll y se centrifuga a 100.000Xg durante 5 h. La fracción que contiene la interfaz entre ambas capas se recupera y se lava con centrífuga con 0,25 mol/L de solución de sacarosa. La fracción microsómica obtenida se utiliza como producto estándar de protón, potasio - adenosinatrifosfatasa.

[0209]

A 40 µL de de 50 mmol/L de un amortiguador 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) que contiene 2,5 µg/mL (sobre la base de la concentración de proteína) del producto estándar de enzima se agrega un compuesto de prueba (5 µL) disuelto en una solución 10% acuosa de dimetilsulfóxido y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 min. La reacción de la enzima se inicia al agregar 5 µL de una solución salina de 2 mmol/L de tris trifosfato de adenosina (amortiguador 50 mmol/L HEPES-tris (5 mmol/L de cloruro de magnesio, pH 6,5)). La reacción de enzima se realizó a 37 °C durante 20 min y se mezcla 15 µL de una solución de verde de malaquita (0,12% de solución de verde de malaquita en ácido sulfúrico (2,5 mol/L), 7,5% de molibdato de amonio y 11% Tween 20 en una proporción de 100:25:2) se agrega para apagar la reacción. Después de deja reposar a temperatura ambiente durante 15 min, el producto de reacción obtenido de fósforo inorgánico con verde de malaquita se determina colorimétricamente a una longitud de onda de 620 nm. Adicionalmente, se mide la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en la solución de

218
212

reacción libre de cloruro de potasio de la misma manera, lo cual se resta de la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en presencia de cloruro de potasio para determinar la actividad de protón, potasio - adenosinatrifosfatasa. La tasa de inhibición (%) se determina a partir del valor de la actividad del control y los valores de actividad de diversas concentraciones del compuesto de prueba y se determina el 50% de la concentración inhibidora (IC₅₀) de protón, potasio - adenosinatrifosfatasa. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[0210]

Ejemplo Experimental 2

Los valores de pKa se calculan utilizando Physchem Batch (Ver. 10) (Advanced Chemistry Development, Inc.). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[0211]

Ejemplo experimental 3

Prueba de contenido de ATP

La estirpe celular derivada de cáncer de hígado humano HepG2 (ATCC N.º HB-8065) se pasa utilizando medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L de piruvato de sodio (Invitrogen), 2 mmol/L de L-glutamina (Invitrogen), 50 UI/mL de penicilina (Invitrogen) y 50 µg/mL de estreptomina (Invitrogen) a 5% de CO₂, 37 °C. El reactivo de prueba se prepara con DMSO a 10 mM y luego se diluye con medio DMEM que contiene 0,5% de FBS, 1 mmol/L de piruvato de sodio, 2 mmol/L de L-glutamina, 50 IU/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina hasta una concentración final de DMSO de 0,1%. Se cultiva HepG2 (2x10⁴ células /cavidad) en una placa blanca de 96 cavidades (Costar) con el reactivo de prueba a 5% de CO₂, 37 °C. Después del cultivo durante un día, se mide el contenido intracelular de ATP utilizando ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). Los resultados se muestran en la Tabla 4 (n≥3, valor promedio ± DE) como valor relativo (%) respecto del control (sin adición de fármaco).

24
23

[0212]

Ejemplo experimental 4

Prueba de actividad de caspasa-3/7

La actividad de caspasa-3/7 en las células cultivadas durante un día por un método similar al del Ejemplo Experimental 3 se mide utilizando el ensayo Caspase-Glo 3/7 (Promega). Los resultados se muestran en la Tabla 4 ($n \geq 3$, valor promedio $\pm$ DE) como actividad relativa (%) de cada reactivo sobre la base del valor máximo de actividad de Caspase-3/7 cuando se expone a estaurosporina (100%) y la actividad sin adición de un reactivo de prueba (0%).

[0213]

Ejemplo experimental 5

Medición de pH de perfusado en modelo de reperusión de estómago de rata anestesiada

Ratas macho Jcl:SD (8 semanas de edad) se dejan en ayunas durante aproximadamente 24 h y se utilizan para el experimento. Los compuestos de prueba se disuelven en una solución DMAA:PEG400=1:1 a la dosis de 1 mL/kg. bajo anestesia con uretano (1,2 g/kg, i.p.), se insertan cánulas desde el duodeno y en antestómago al estómago, se liga el esófago y se somete a reperusión el estómago con solución salina fisiológica (0,5 mL/min). El perfusado se somete a una medición continua de pH utilizando electrodos de vidrio de tipo de flujo de trazas (6961-15C y 2461A-15T, HORIBA). Se administra continuamente diclorhidrato de histamina (8 mg/kg/h) durante 1 h o más por infusión intravenosa. Después de que se estabiliza el pH, se administra el compuesto de prueba por vía intravenosa. Se mide el pH del perfusado hasta 5 horas después de la administración del compuesto de prueba. Los resultados se muestran en las Fig. 1, 2 y 3.

220
214

[0214]

[Tabla 4]

Ejemplo N.º	Actividad inhibidora de H ⁺ /K ⁺ - ATPasa (IC ₅₀ , nM)	Valor de pKa (calculado)	Contenido de ATP (%, 100 µM)	Actividad de Caspasa- 3/7 (%, 100 µM)
2	100	7,84	85,5	-1,1
3	100	7,77	86,5	-0,5
4	140	7,79	84,5	-0,6
5	200	7,73	88,9	0,3
8	180	7,81	76,7	2,4
10	280	7,79	80,0	0,9
23	83	7,84	-	-
24	140	7,84	-	-
25	200	7,73	-	-
26	130	7,73	-	-
27	160	7,73	-	-

[0215]

De los resultados de la Tabla 4, es obvio que el compuesto (I) de la presente invención tiene superior actividad inhibidora de H⁺/K⁺-ATPasa y un bajo valor de pKa, así como también extremadamente baja citotoxicidad, incluso cuando se utiliza a una alta concentración. Adicionalmente, a partir de los resultados de las Fig. 1, 2 y 3, es obvio que el compuesto (I) tiene una duración de acción moderada

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0216]

El compuesto (I) de la presente invención muestra un superior efecto inhibidor de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones convencionales tales como omeprazol, lansoprazol y similares se convierten en formas activas en el medio ácido de las células parietales gástricas y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de H⁺/K⁺-ATPasa e inhiben irreversiblemente la

224
215

actividad de la enzima. En cambio, el compuesto (I) inhibe la actividad de la bomba de protones (H^+/K^+ -ATPasa) en forma reversible y competitiva con K^+ y en consecuencia suprime la secreción ácida. Por lo tanto algunas veces se denomina un bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CAB) o un antagonista de la bomba de potasio (APA). El compuesto (I) exhibe rápidamente la acción y muestra máxima eficacia a partir de la administración inicial. Adicionalmente, su metabolismo está menos influenciado por el polimorfismo metabólico y la variación de eficacia entre pacientes es pequeña. Adicionalmente, se ha encontrado que el compuesto (I) está diseñado para tener una estructura de características químicas en donde (i) el sustituyente en la posición 5 del anillo de pirrol es un grupo 2-F-3-piridilo, (ii) el sustituyente en la posición 4 del anillo de pirrol es un átomo de flúor y (iii) la posición 1 del anillo de pirrol es un grupo 2-piridilsulfonilo o un grupo 3-piridilsulfonilo que tienen por lo menos un sustituyente y dicha estructura química conduce a una fuerte actividad inhibidora de la bomba de protones y disminuye significativamente la citotoxicidad. Adicionalmente, se caracteriza porque la sustitución de la posición 4 del anillo de pirrol por un átomo de flúor en el compuesto (I) disminuye la basicidad (valor de pKa) del grupo funcional metilaminometilo debido a un efecto de extracción de electrones del átomo de flúor y disminuye el riesgo de expresión de toxicidad derivado de la fuerte basicidad y la introducción de por lo menos un sustituyente en A del compuesto (I) controla la duración de la acción óptimamente. En consecuencia, la presente invención puede proveer un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de la úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, úlcera debido a estrés posoperatorio etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo

222
216

gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago o hiperacidez; o un supresor de sangrado gastrointestinal superior debido a una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo; y similares. Dado que el compuesto (I) muestra baja toxicidad y es superior en solubilidad en agua, la cinética in vivo y la exhibición de eficacia, es útil como una composición farmacéutica. Dado que el compuesto (I) es estable incluso bajo condiciones ácidas, se puede administrar oralmente como un comprimido convencional, y similares sin ser formulado en una preparación con cubierta entérica. Esto tiene una consecuencia ventajosa que puede ser más pequeña la preparación (comprimido, y similares) y fácil de digerir por los pacientes que tienen dificultad para tragar, en particular los ancianos y los niños. Adicionalmente, dado que está libre del efecto de liberación sostenida generado por las preparaciones con cubierta entérica, el inicio de la supresión de la secreción ácida gástrica es rápida y los síntomas tales como dolor y similares se pueden aliviar rápidamente.

[0217]

Si bien algunas de las formas de realización de la presente invención se han descrito en detalle con anterioridad, sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones y cambios a las formas de realización particulares mostradas sin apartarse sustancialmente de las nuevas enseñanzas y ventajas de la presente invención. Tales modificaciones y cambios están abarcados por el espíritu y el alcance de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

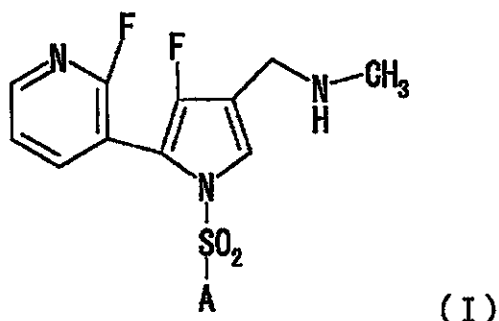
[0218]

La presente solicitud se basa en las solicitudes de patente N.º 2008-218851 y 2008-269099 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

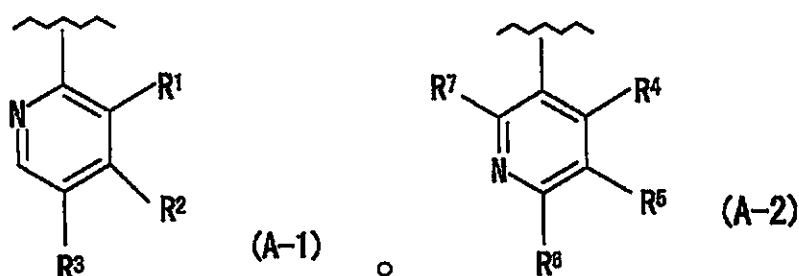
223
217

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente:



en donde R¹, R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁴ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A se representa por la fórmula (A-1) en donde R¹ y R³ son ambos átomos de hidrógeno y R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R² es

un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ o una sal del mismo.

4.1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

5. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

6. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

7. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal dela misma.

8. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

9. Un profármaco del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que es un inhibidor de la secreción ácida.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que es un bloqueador de ácido competitivo de potasio.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación

220
219

10, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un inhibidor de sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

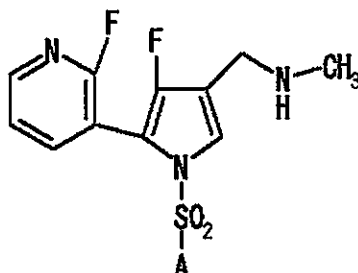
14. Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un método para inhibir sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo a un mamífero.

15. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT o úlcera estomacal causado por un fármaco antiinflamatorio no esteroide, hiperacidez o úlcera gástrica debido a estrés posoperatorio; o un inhibidor de sangrado gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

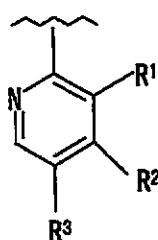
276
229

Resumen

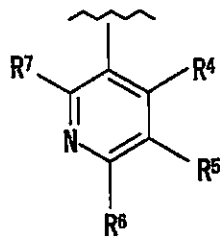
La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula:



en donde A es grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente



(A-1)

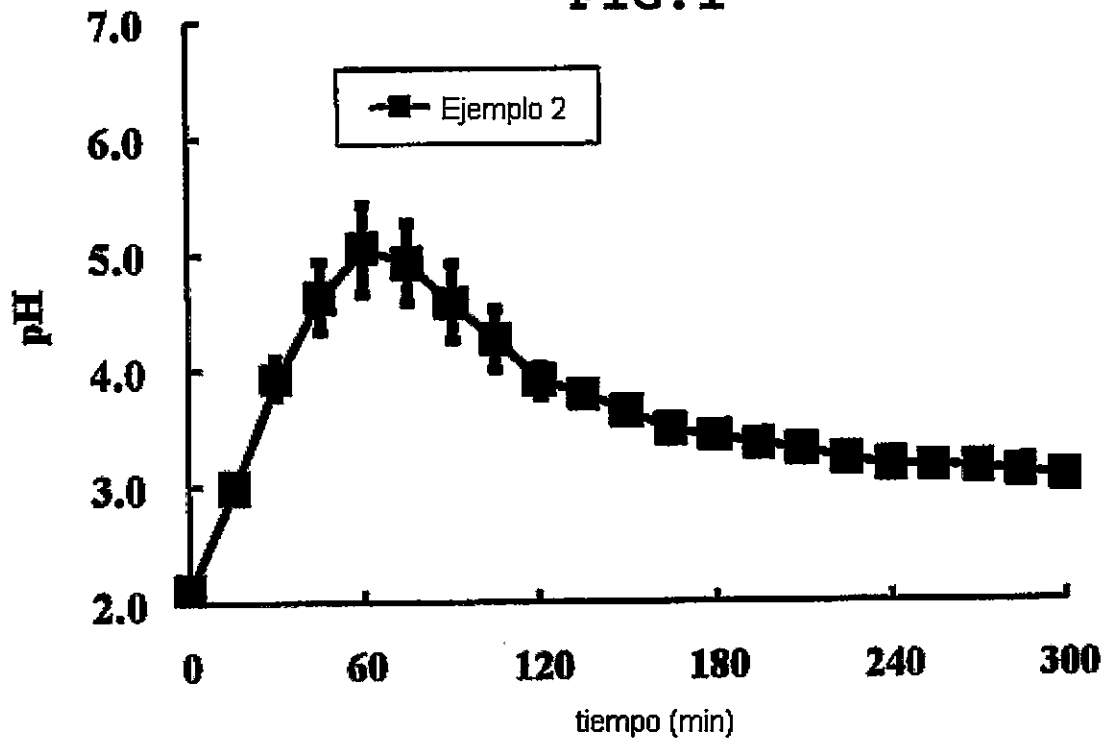


(A-2)

en donde R¹, R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁴ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo o una composición farmacéutica que los contiene.

227
221

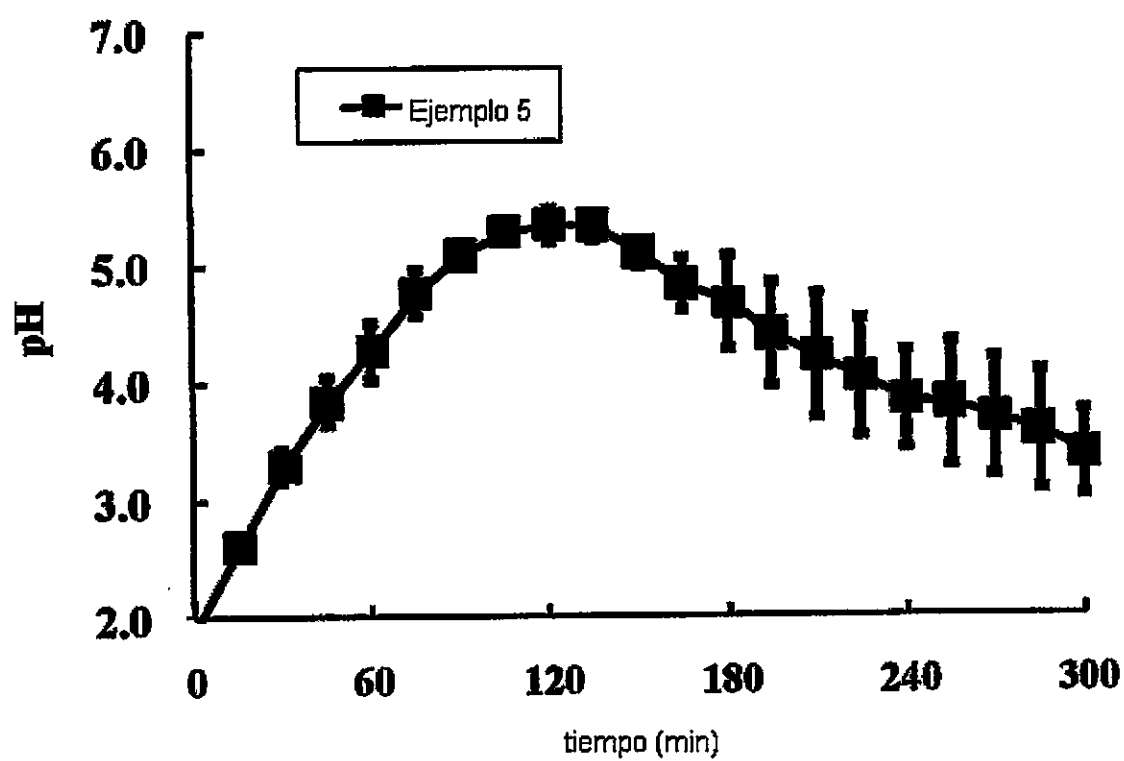
FIG. 1



228
221

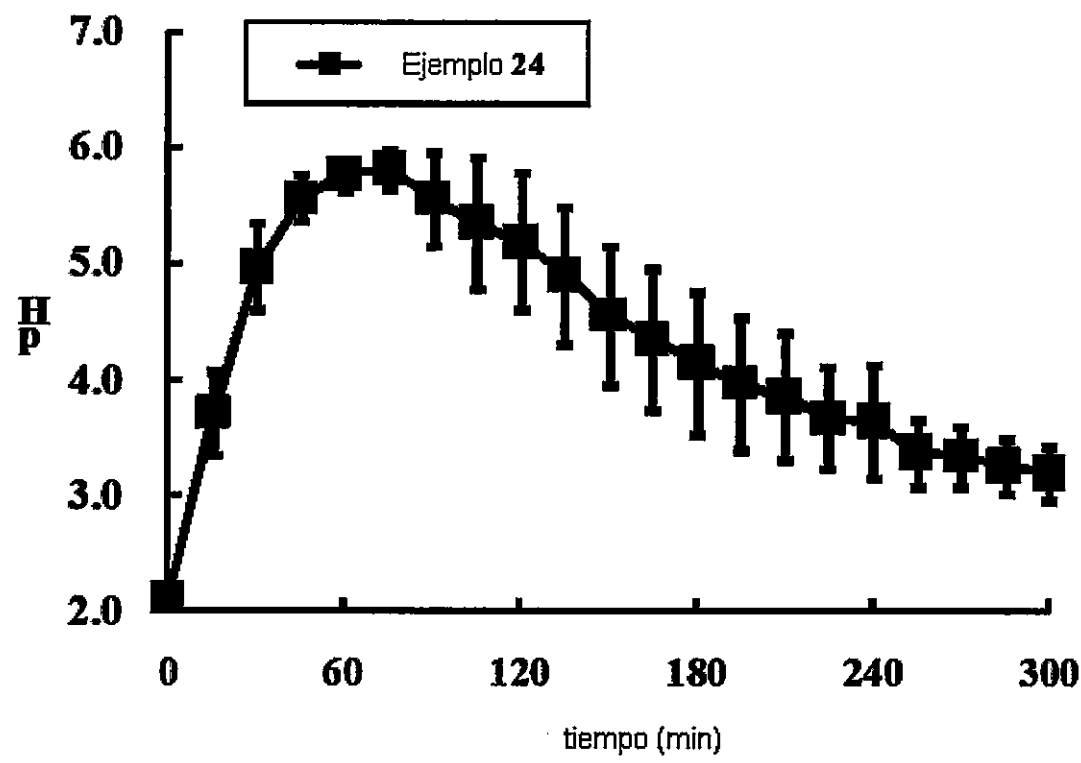
A 2

FIG. 2



224
222

FIG. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/065279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/444

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/108380 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; KAJINO MASAHIRO [JP]; NISHIDA HARUYUKI [JP]) 12 September 2008 (2008-09-12) examples 8,27,28,85	1,9-15
Y	WO 2007/026916 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; KAJINO MASAHIRO [JP]; HASUOKA ATSUSHI [JP]) 8 March 2007 (2007-03-08) cited in the application claims; examples 8,48,49,74,88	1-15
Y	EP 1 803 709 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 4 July 2007 (2007-07-04) claims & WO 2006/036024 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; KAJINO MASAHIRO [JP]; HASUOKA ATSUSHI [JP]) 6 April 2006 (2006-04-06) cited in the application.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2010

Date of mailing of the international search report

08/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2009/065279

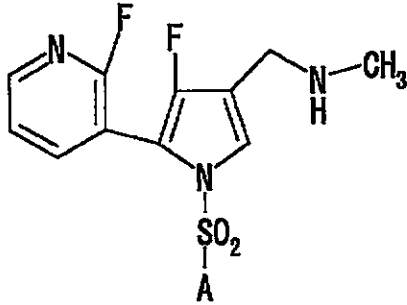
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008108380 A	12-09-2008	AR 067838 A1	28-10-2009
		CA 2679305 A1	12-09-2008
		CL 5922008 A1	12-09-2008
		EP 2114917 A2	11-11-2009
		US 2008262042 A1	23-10-2008
WO 2007026916 A	08-03-2007	AR 055144 A1	08-08-2007
		AU 2006285641 A1	08-03-2007
		CA 2621182 A1	08-03-2007
		EP 1919865 A1	14-05-2008
		JP 4035559 B1	23-01-2008
		JP 2008522952 T	03-07-2008
		KR 20080039998 A	07-05-2008
		US 2009143444 A1	04-06-2009
		US 2007060623 A1	15-03-2007
		US 2009275591 A1	05-11-2009
EP 1803709 A	04-07-2007	CA 2582777 A1	06-04-2006
		WO 2006036024 A1	06-04-2006
		KR 20070060133 A	12-06-2007
		US 2008139639 A1	12-06-2008
WO 2006036024 A	06-04-2006	CA 2582777 A1	06-04-2006
		EP 1803709 A1	04-07-2007
		KR 20070060133 A	12-06-2007
		US 2008139639 A1	12-06-2008

228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/014	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	2008-218851	27/08/2008	JP
	2008-269099	17/10/2008	JP
		(72) Inventor(es) HARUYUKI NISHIDA y otros	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 27/03/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/03/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 26/08/2009		N° publicación: WO 2010/024451 A1
	No. de solicitud PCT/JP2009/065279		
(54) Título: COMPUESTOS DE PIROLO			

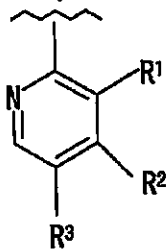
Reivindicación(es):

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



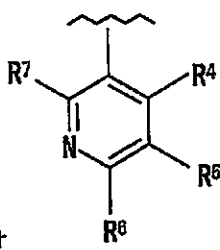
(I)

en donde A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente:



(A-1)

または



en donde R¹, R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁴ y R⁵ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A se representa por la fórmula (A-1) en donde R¹ y R³ son ambos átomos de hidrógeno y R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o una sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R² es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ o una sal del mismo.

4. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

5. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

6. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

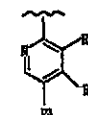
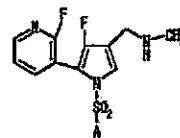
7. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

8. 1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

9. Un profármaco del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo.

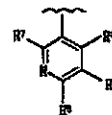
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que es un inhibidor de la secreción ácida.

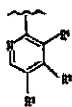
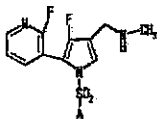


(A-1)

or

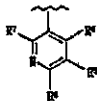


(A-2)

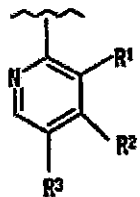
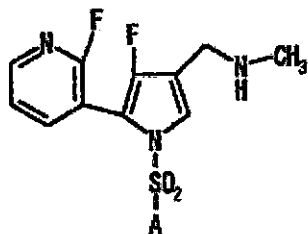


(A-1)

or

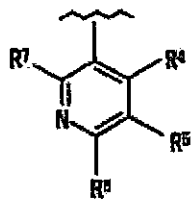


(A-2)

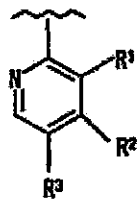
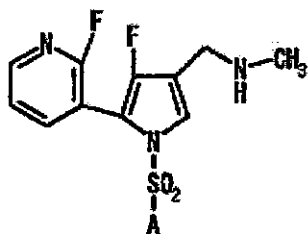


(A-1)

OR

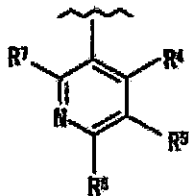


(A-2)



(A-1)

or



(A-2)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

234
232



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023151

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

COLO: 14656-841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

235
238



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021102

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 08:26:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411748352	07/03/2011	29.679.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21	CERTIFICACIONES
			14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

0020: 14656 - 841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 8 de 2011 - 08:27:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2230
2229



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023107

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

COLO: 14696-841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

285
230Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0025934

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

COLO: 14656-841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2011 - 07:07:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

238
234



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0025935

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	89 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 232

0010: 14656-841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2011 - 07:07:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

239
238
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0025936

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	89 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
			=====	

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038583-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 232

CÓDIGO: 4656-841-073-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Commutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870234 Línea: 018000-910183 Call Center: (571) 8513240

Marzo 23 de 2011 - 07:07:00



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 12:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

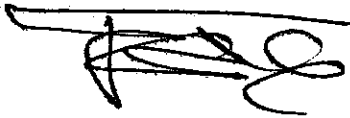
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 36583
	Solicitud internacional	PCT/PJ2009/65279
	Fecha inicio fase nacional	27/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13590
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

17 JUN 2011

adpa11