



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583-00008-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

Industria y
SUPERINT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-122437-00000-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPUESTO DE PIRROL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO _____ OSAKA, JAPON

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 25.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-122437- -00000-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00008-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón	Osaka
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **11.036.583**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No. 13-0043155

Fecha: 2013/05/08

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

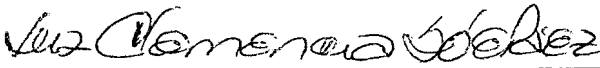
7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 11.036.583. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 2951 notificado por fijación en lista del 19 de febrero de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 25 de marzo de 2011 y las prioridades que allí se reivindican el 27 de agosto de 2008 y 17 de octubre de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 11.036.583

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS DE PIRROL

CAMPO TÉCNICO

[0001]

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

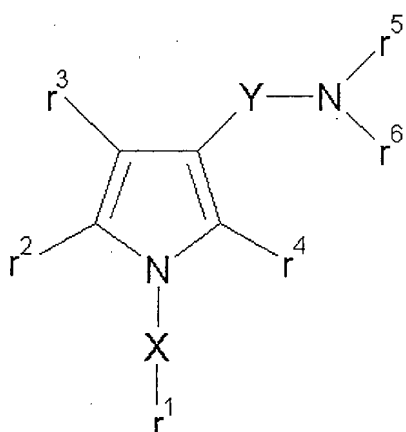
[0002]

(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]

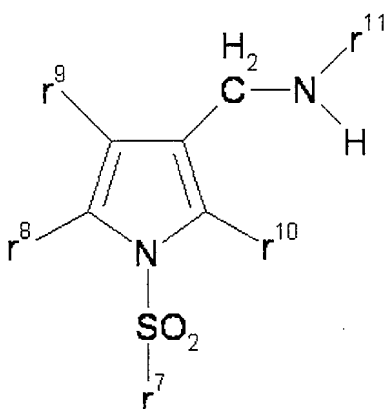


[0004]

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, r^1 es un grupo hidrocarburo

opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, r^2 , r^3 y r^4 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 r^5 y r^6 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]



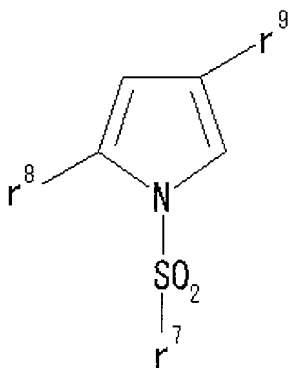
[0006]

en donde r^7 es un grupo heterocíclico que contiene 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

Problemas a ser resueltos por la invención

[0011]

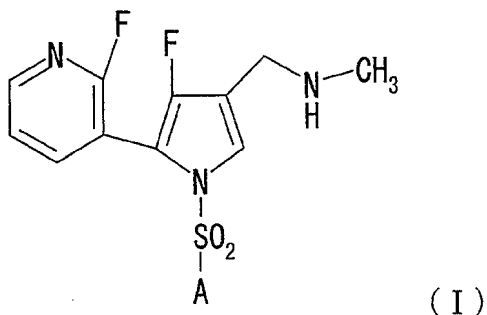
Un medicamento que suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico como los inhibidores de la bomba de protones conocidos, que se mejora en cuanto a la inestabilidad bajo condiciones ácidas, dispersión de efectos debido al polimorfismo de las enzimas metabólicas y la interacción de fármaco, que 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]

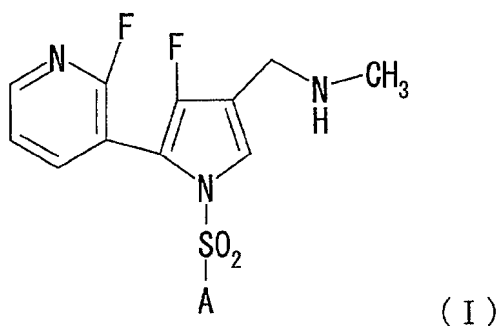
en donde los símbolos se definen a continuación o una sal del mismo [en adelante en ocasiones abreviado como compuesto (I)] inesperadamente tiene un muy fuerte efecto inhibidor de la bomba de protones y es totalmente satisfactorio como un medicamento, lo cual da como resultado la realización de la presente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

[0015]

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

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

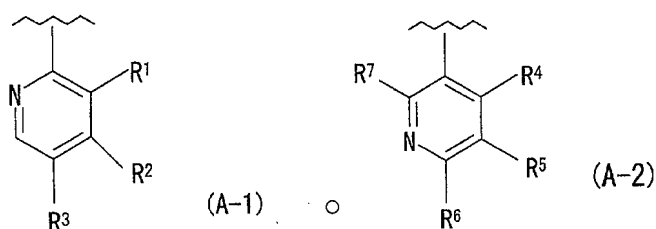
[0016]



[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 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 del punto [1] anteriormente mencionado, en donde A está representado 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 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, 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 R^1 y R^3 es 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 el otro 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, R^2 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, 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.

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 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 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.

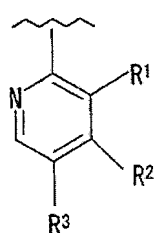
La Fig. 3 muestra los resultados de la prueba de medición de pH de perfusión en el modelo de perfusión de estómago de rata anestesiada del Ejemplo 24.

(0022)

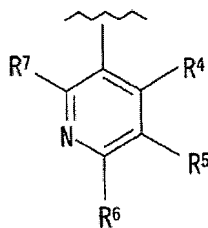
Descripción detallada de la invención

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)



(A-2)

o

[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 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 R^1 como R^3 son átomos de hidrógeno, R^2 es 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.

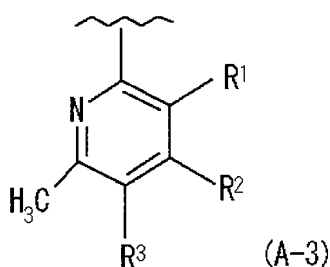
(ii) A es un grupo piridilo que tiene por lo menos un sustituyente, representado por la fórmula (A-1) o representado por la fórmula (A-2), en donde uno de R^1 y R^3 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno y el otro 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, R^2 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, 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.

[0028]

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

[0029]

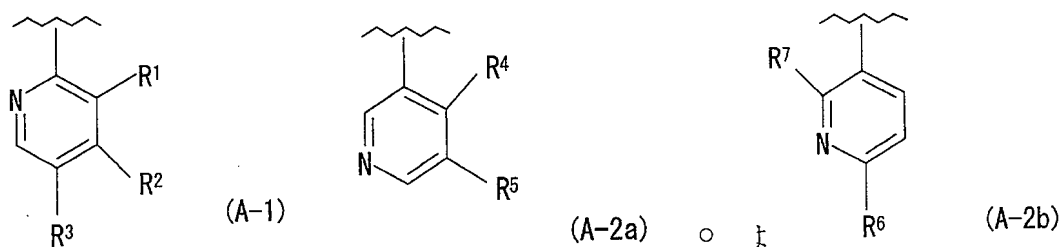


[00230]

en donde R^1 , R^2 y R^3 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, 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]

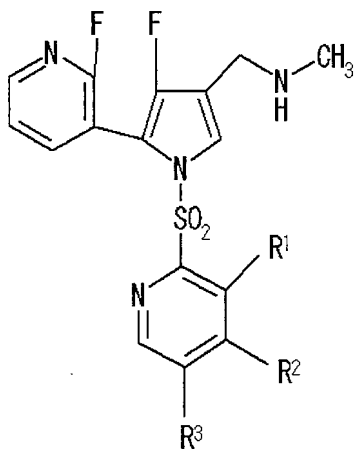
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definieron con anterioridad y muestran formas de realización preferidas de los correspondientes sustituyentes en la fórmula (I). En una estructura parcial (A-2a), por lo menos uno de R^4 y R^5 no es un átomo de hidrógeno y en la estructura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

R^6 y R^7 no es un átomo de hidrógeno.

[0033]

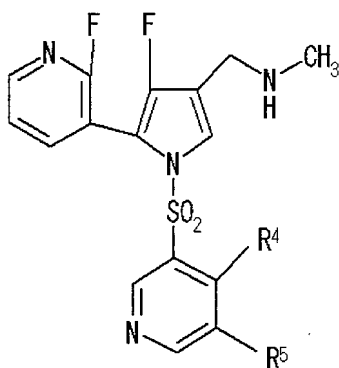
La realización particularmente preferida del compuesto (I) es un compuesto representado por las siguientes fórmulas (Ia) o (Ib) o una sal del mismo.

[0034]



fórmula (Ia)

[0035]



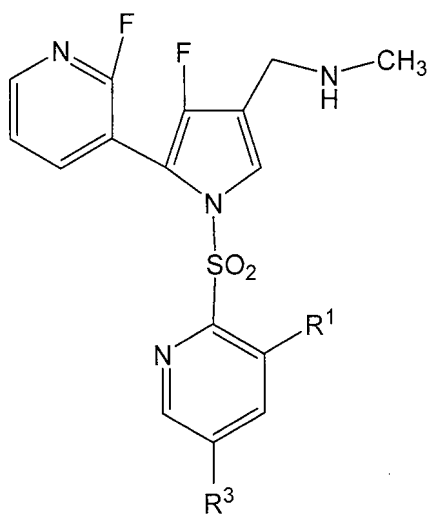
fórmula (Ib)

[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).

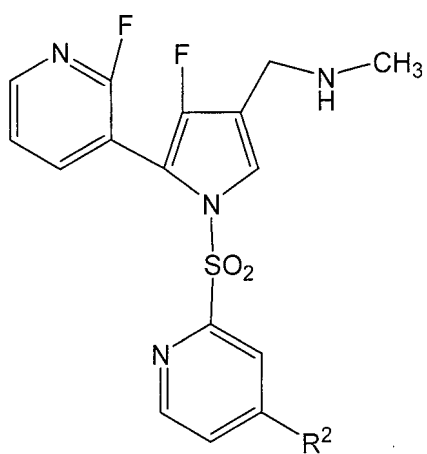
Otras formas de realización de particular preferencia del compuesto (I) son compuestos representados por la siguiente fórmula (Ia-1), la fórmula (Ia-2), la fórmula (Ib) y la fórmula (Ic) y sus sales.

[0037]



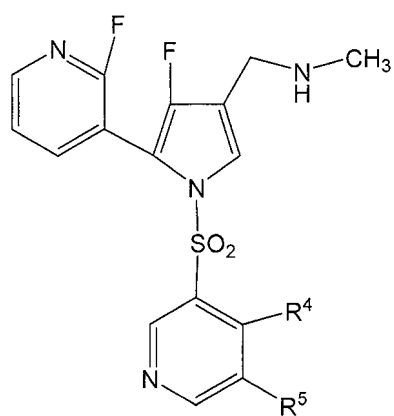
fórmula (1a-1)

[00378]



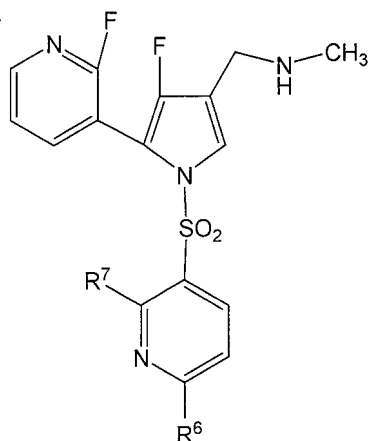
fórmula (1a-2)

[0039]



fórmula (1b)

[0040]



fórmula (lc)

[0041]

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

[0042]

Específicamente, R^1 y R^3 en la fórmula (la-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 (la-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 (la-1) se prefiere un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} .

[0043]

R^2 de la fórmula (la-2) es 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. Como R^2 de la fórmula (la-2) se prefiere un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente particular, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} .

[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 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 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]

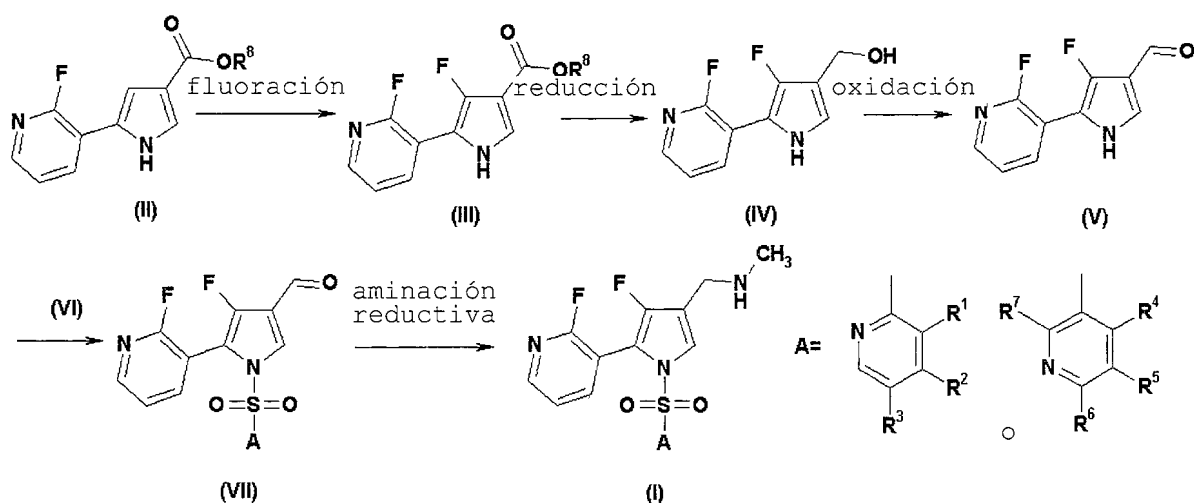
Los ejemplos de la sal del compuesto (I) incluyen sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales 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 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°C a 100°C , preferiblemente de -20°C a 60°C . Adicionalmente, es posible introducir un 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 .

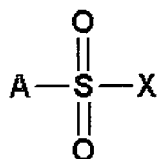
[0056]

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]

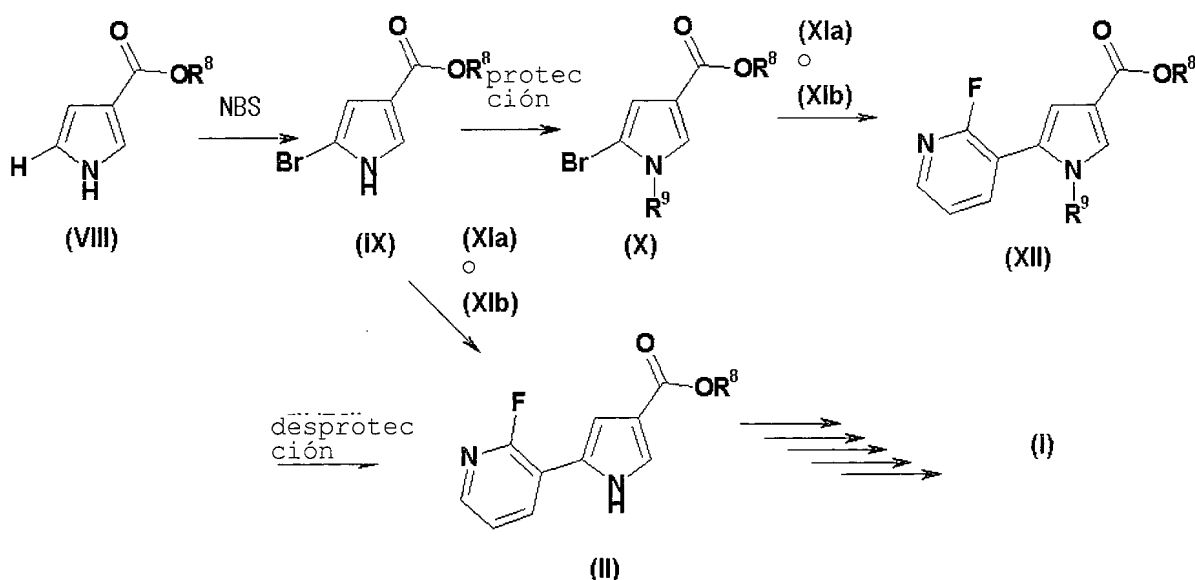
El uso de una base es efectivo para la reacción. Como la base, se pueden mencionar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, sales básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato 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-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 R^9 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 tert-butoxicarbonilo (grupo BOC), un grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz), un grupo arilo o un grupo heteroarilsulfonilo, un grupo bencilo, un grupo triisopropilsililo, y similares.

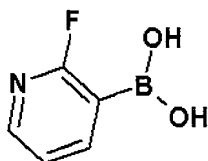
[0068]

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]

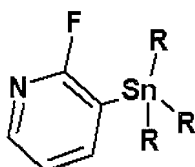


(XIa)

[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]



(XIb)

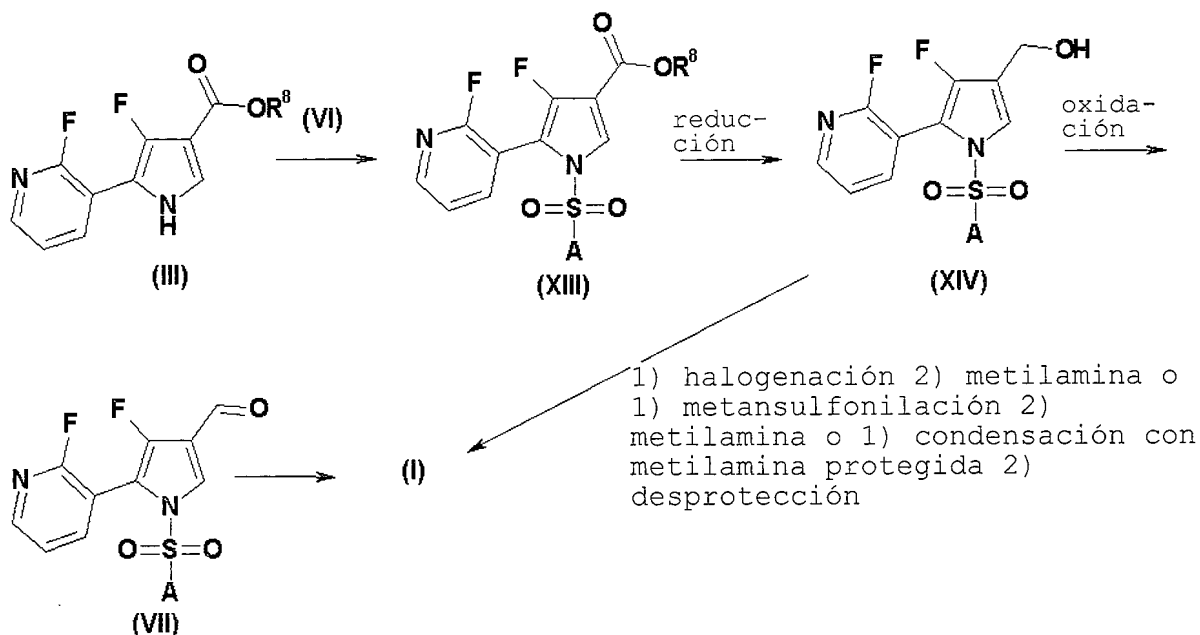
[0073]

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).

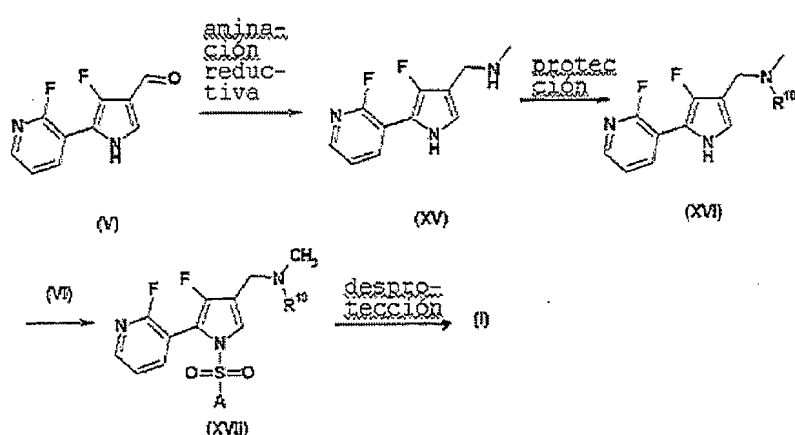
[0078]

Se puede produci 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 metansulfonilación, un método que incluye la condensación 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.

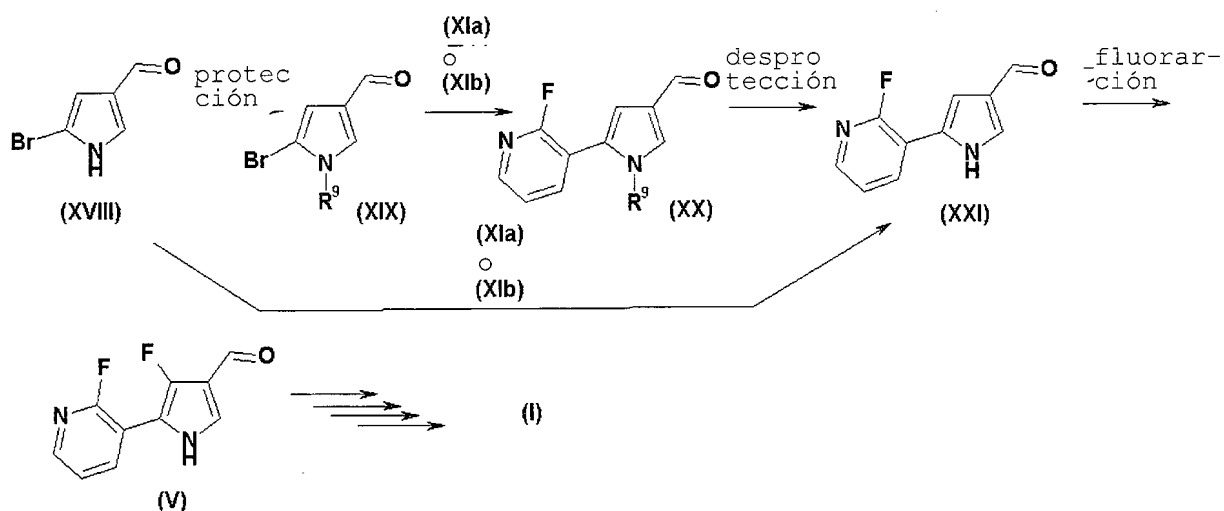
[0083]

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]

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]

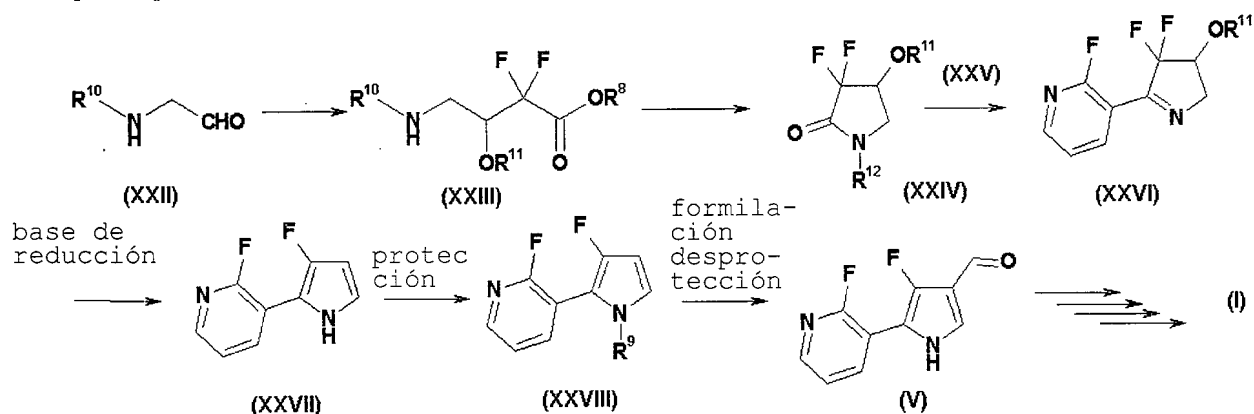
Se puede producir el compuesto (XXI) a partir del compuesto (XX) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (II) a partir del compuesto (XII). De modo alternativo, Se puede producir el compuesto (XXI), en donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad, a partir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

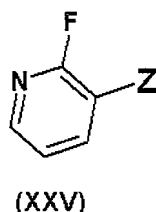
[0094]

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]



[0097]

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

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

[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-éter, 18-corona-6-éter 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.

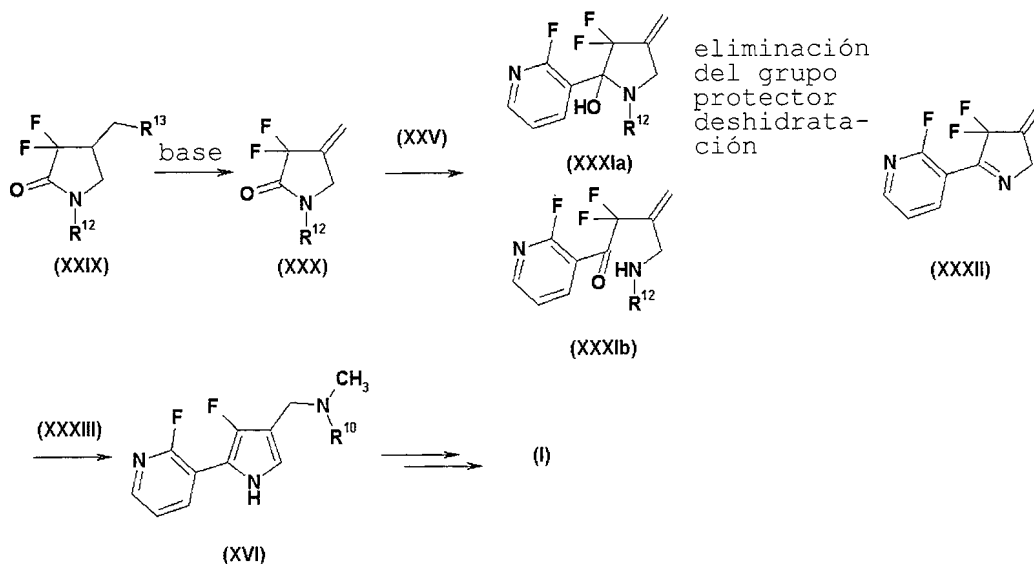
[0102]

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 R^{12} es tal como se definió con anterioridad y R^{13} 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 R^{12} 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 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 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. 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).

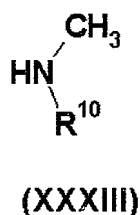
[0109]

Se puede producir el compuesto (XXXII) al sometr 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)metoxicarbonilo, 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 pivaloiloimetílico, éster etoxycarboniloietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexiloxycarboniletilico o metilamida, etc.); y 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 $^2\text{H}(\text{D})$ también se abarcan en el compuesto (I).

[0120]

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, humano, mono, oveja, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.), administración preanestésica, erradicación o contribución a la erradicación de *Helicobacter pylori* 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 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 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

esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benalconio, 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 fenético, 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 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 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.), carboximetilcelulosa, 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 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, estreptomicina, 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 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 CIC-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 (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 CIC-2 (estimulante de la secreción de jugo intestinal)", se puede mencionar lubiprostona y similares. Como "antagonista de receptor de histamina H₂", 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 "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 CIC-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, aranidipina, 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 guanidioetilida y nitroflurbiprofeno;

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

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

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

[0134]

Los fármacos anteriormente mencionados (i)-(xvi) y el 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 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 = 4,5Hz), 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 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%).

^1H -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)sulfonyl]oxy]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2,2-difluoro-3-[[[4-metilfenil)sulfonyl]oxy]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 dterc-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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 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 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 tetrahydrofurano (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 tetrahydrofurano (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 tetrahydrofurano (70 mL) se agrega gota a gota una solución de 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina (5,98 g) en tetrahydrofurano (30 mL) bajo enfriamiento con 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 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 (CDCl_3) δ : 7,29–7,40 (2H, m), 8,11 (1H, dt, $J = 4,8, 1,6\text{Hz}$), 8,29 (1H, ddd, $J = 10,0, 7,9, 1,9\text{Hz}$), 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 (CDCl_3) 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, $J = 4,7, 1,7\text{Hz}$), 8,23 (1H, ddd, $J = 10,2, 7,9, 1,9\text{Hz}$), 8,66 (1H, brs).

[0145]

Ejemplo de referencia 9

2-(Bencilsulfanil)–3–metilpiridina

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 (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 4,49 (2H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9\text{Hz}$), 7,19–7,35 (5H, m), 7,39–7,48 (1H, m), 8,32 (1H, dd, $J = 4,9, 1,1\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 2,78 (3H, s), 7,57 (1H, dd, $J = 7,9, 4,5\text{Hz}$), 7,82 (1H, ddd, $J = 7,7, 1,5, 0,8\text{Hz}$), 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)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 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-sulfonilo 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%).

^1H -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-(Bencilsulfanil)-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 (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 6,99 (1H, s), 7,17–7,32 (3H, m), 7,35–7,44 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 7,50 (1H, dt, $J = 4,9, 0,7\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 8,69 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$).

[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 aceite, 60 mg) en tetrahidrofurano 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 (CDCl_3) 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, $J = 9,2, 7,5, 1,9\text{Hz}$), 8,26 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$), 8,45 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$).

[0151]

Ejemplo de referencia 15

2–(Bencilsulfanil)–5–fluoropiridina

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 440 mg) en tetrahidrofurano (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

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 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)sulfonyl]-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 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-sulfonyl crudo en forma de un aceite de color amarillo pálido. Luego, a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 30 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 (165 mg) y una solución de cloruro de 4-metoxipiridin-2-sulfonyl crudo obtenido con anterioridad en tetrahidrofurano (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 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 (CDCl_3) 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 (CDCl_3) δ : 8,04 (1H, ddd, $J = 7,0, 2,7, 2,0\text{Hz}$), 8,85 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 9,10 (1H, dd, $J = 1,1, 0,8\text{Hz}$).

[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–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 (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,28–7,36 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,73–7,86 (1H, m), 8,34 (1H, d, $J = 4,2\text{Hz}$), 8,46 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 2,27 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,14–7,35 (5H, m), 8,30 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,45 (1H, s).

[0160]

Ejemplo de referencia 24

Cloruro de 4-metilpiridin-3-sulfonilo

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, $J = 4,9\text{Hz}$), 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: 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 (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,19 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,23–7,31 (1H, m), 7,41 (1H, brs), 7,82 (1H, dt, $J = 8,3,1,9\text{Hz}$), 8,18–8,26 (2H, m), 8,58 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 4,09 (2H, s), 7,20–7,33 (5H, m), 7,37 (1H, dt, $J = 2,1, 0,8\text{Hz}$), 8,25 (1H, d, $J = 1,3\text{Hz}$), 8,33 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$).

[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 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 (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 7,96–8,22 (1H, m), 8,78 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 9,06 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,35 (3H, d, $J = 0,4\text{Hz}$), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, ddd, $J = 7,3, 5,2, 1,5\text{Hz}$), 7,38 (1H, brs), 7,76–7,90 (1H, m), 8,25–8,34 (1H, m), 8,46 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,63 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$).

[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 mg) en tetrahidrofurano (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 (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,62 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,26 (2H, s), 7,20 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,27–7,34 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 8,0, 1,9\text{Hz}$), 7,76–7,86 (1H, m), 8,27–8,36 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

[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 (CDCl_3) δ : 2,56 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 7,6, 5,0\text{Hz}$), 7,21–7,34 (5H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 7,8, 1,6\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6\text{Hz}$).

[0167]

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, $J = 8,1, 4,7\text{Hz}$), 8,33 (1H, dd, $J = 8,1, 1,7\text{Hz}$), 8,80 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7\text{Hz}$).

[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 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 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 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%).

^1H -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%).

^1H -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, $J = 2,3\text{Hz}$).

[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 recristaliza en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 51 mg, 88%).

¹H-RMN (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), 8,27 (1H, d, J = 4,2Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,5Hz), 3H no detectado.

[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 recrystaliza 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, 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- d_6) δ : 2,58 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,46–7,55 (1H, m), 7,87–7,97 (2H, m), 8,03 (1H, dt, $J = 7,6, 2,3\text{Hz}$), 8,42 (1H, d, $J = 4,2\text{Hz}$), 8,49 (1H, s), 9,04 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 9,09 (2H, brs).

[0181]

Ejemplo 6

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonyl]-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)sulfonyl]-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)sulfonyl]-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 recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 103 mg, 81%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,76 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, $J = 7,3, 5,1, 1,8\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,85 (1H, ddd, $J = 9,5, 7,4, 1,9\text{Hz}$), 8,14 (1H, s), 8,32 (1H, ddd, $J = 4,9, 1,9, 0,9\text{Hz}$), 8,70 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 3H no detectado.

[0182]

Ejemplo 7

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonyl]-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 ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,70 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,50 (1H, ddd, $J = 7,3, 5,1, 1,9\text{Hz}$), 7,63–7,71 (2H, m), 7,90 (1H, ddd, $J = 9,6, 7,5, 2,0\text{Hz}$), 8,36–8,41 (1H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,76 (1H, d, $J = 1,3\text{Hz}$), 3H no detectado.

[0183]

Ejemplo 8

0,5 fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-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 recrystaliza en etanol-agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 78 mg, 77%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,79 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3\text{Hz}$), 7,91 (1H, ddd, $J = 9,6, 7,5, 1,9\text{Hz}$), 8,35–8,40 (1H, m), 8,48 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 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-metilmetanamina

A una solución de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato 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 recrystaliza en etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 253 mg, 88%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,41 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,31 (1H, dd, $J = 8,1, 4,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, ddd, $J = 7,2, 5,1, 1,7\text{Hz}$), 7,47 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,84 (1H, ddd, $J = 9,6, 7,5, 1,9\text{Hz}$), 8,28–8,34 (1H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7\text{Hz}$), 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)-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 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

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

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (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), 2.4 5(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

Clorhidrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-

il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (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-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-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), 8,27–8,39 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 4,9Hz), 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-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), 8,54 (1H, d, J = 4,9Hz), 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 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 (1H, d, J = 2.6Hz), 3H no detectado.

[0202]

Ejemplo 27

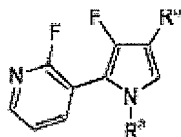
L-tartrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

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 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]

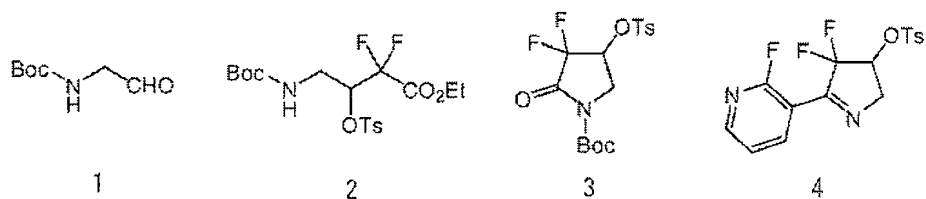


Ej. de ref. N.º	R ^a	R ^b	Ej. de ref. N.º	R ^a	R ^b
5	H	H	28		
6		H	29		
7	H	CHO	32		
8	H		35		
11			39		
14					
17					
19					
22					
25					

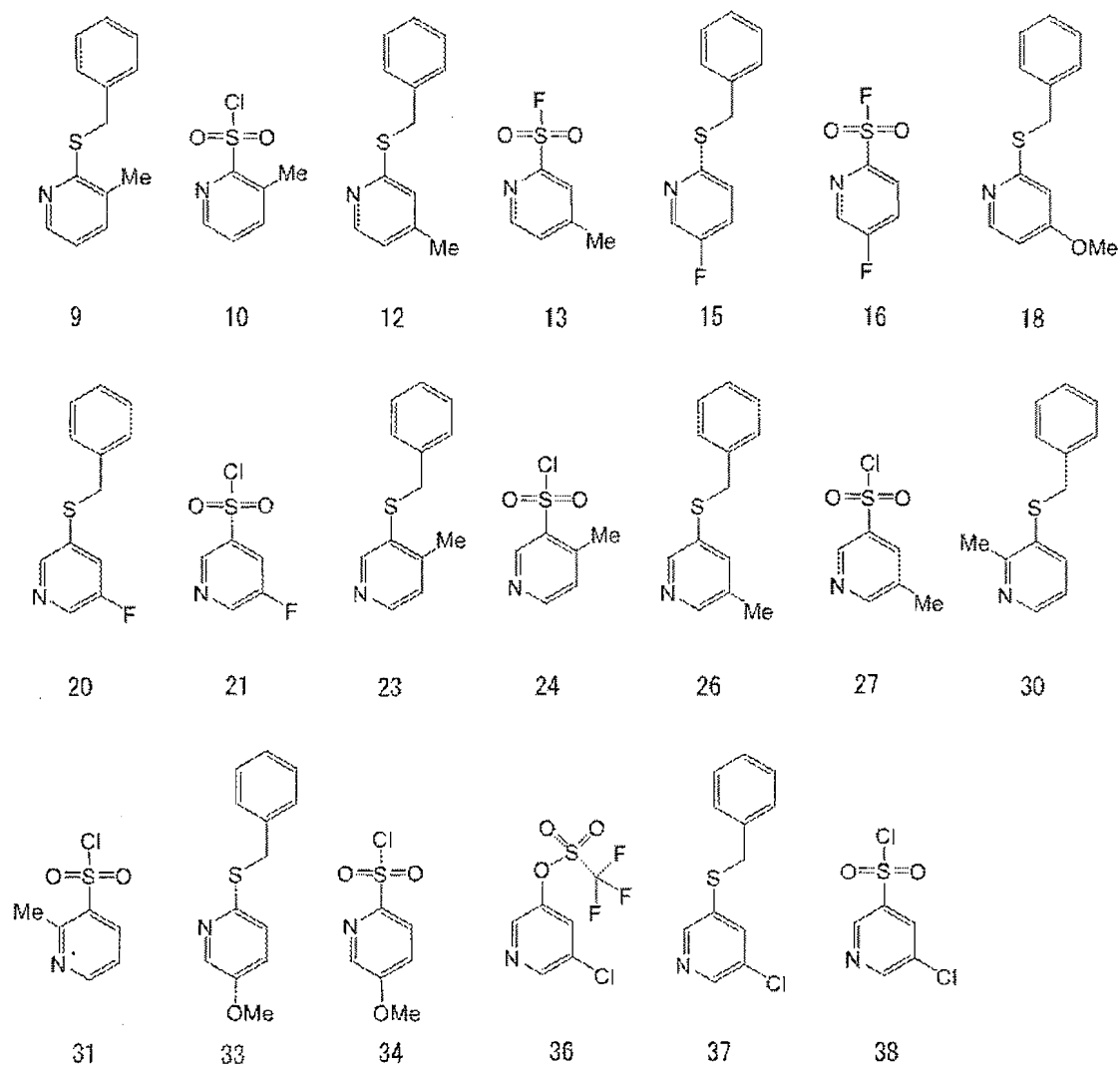
[0205]

[Tabla 2]

Fórmulas estructurales de los Ejemplos de referencia 1-4



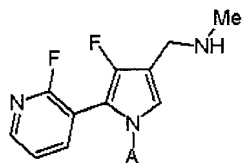
Otras fórmulas estructurales de los Ejemplos de referencia 9-39



[0206]

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se muestran en la Tabla 3.

[0207]
[Tabla 3]



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		
9					
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 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 20.000×g durante 30 min y el sobrenadante se centrifuga a 100.000×g 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 100.000×g durante 5 h. La fracción que contiene la interfaz entre ambas capas se recupera y se lava con centrifuga 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 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 estreptomicina (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 estreptomicina hasta una concentración final de DMSO de 0,1%. Se cultiva HepG2 (2×10⁴ 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).

[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≥3, valor promedio ±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 reperfusión 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 reperfusión 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.

[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 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 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]

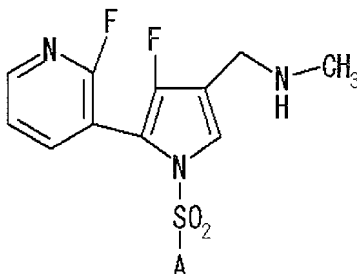
Si bien algunas de las formas de realización de la presente invención se han descrito en detalle con anterioridad, sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones y cambios a las formas de realización particulares mostradas sin apartarse sustancialmente 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]

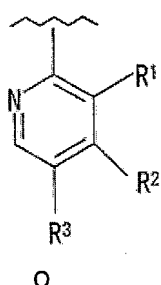
La presente solicitud se basa en las solicitudes de patente N.º 2008–218851 y 2008–269099 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Resumen

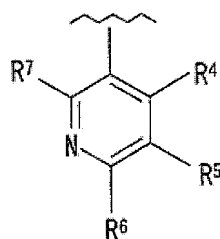
La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula:



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



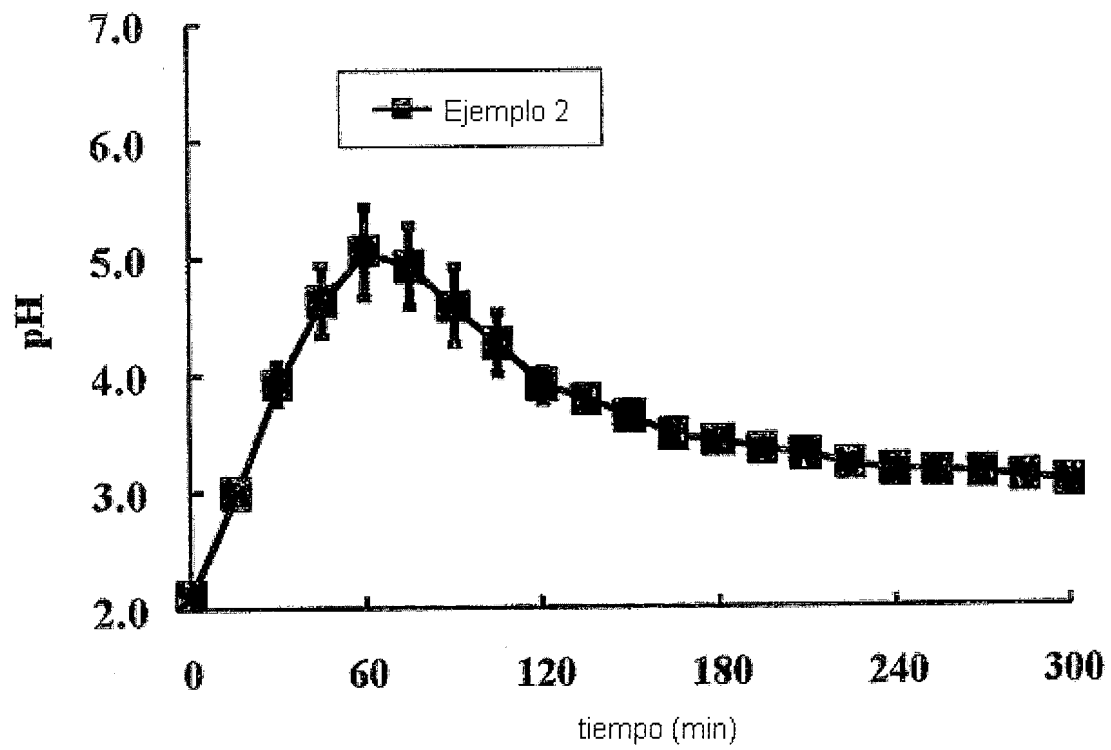
(A-1)



(A-2)

en donde 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 o una composición farmacéutica que los contiene.

FIG. 1



A 2

FIG. 2

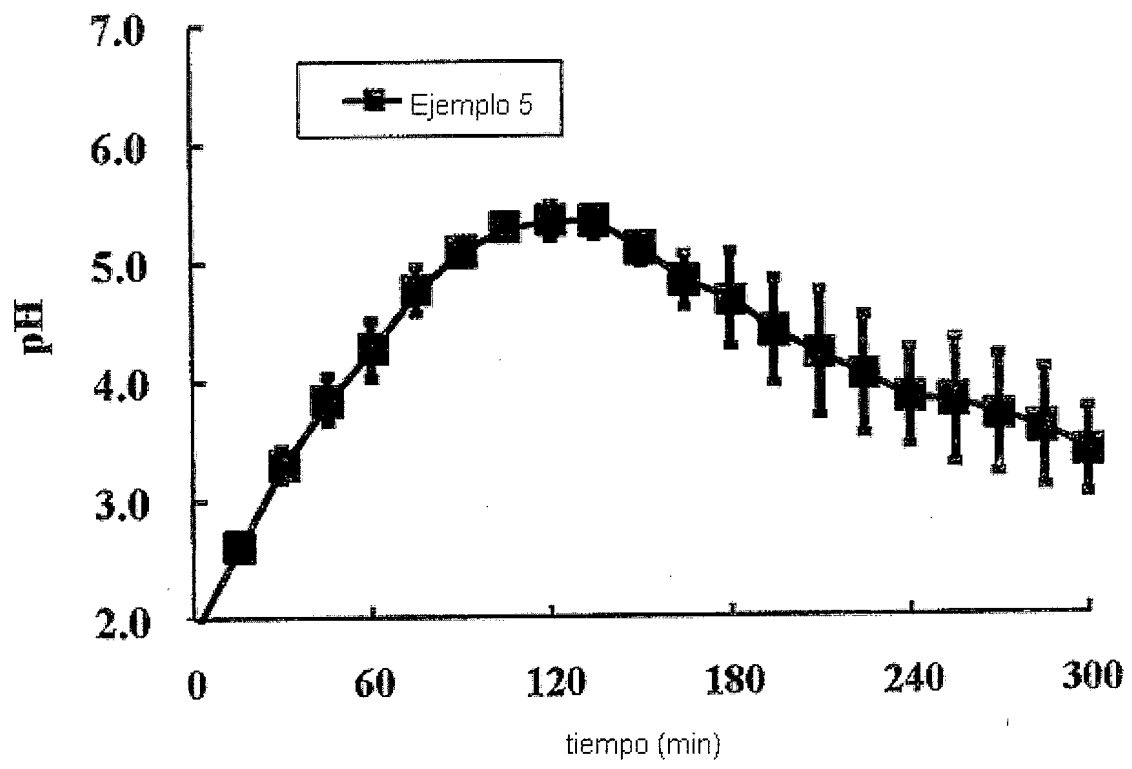
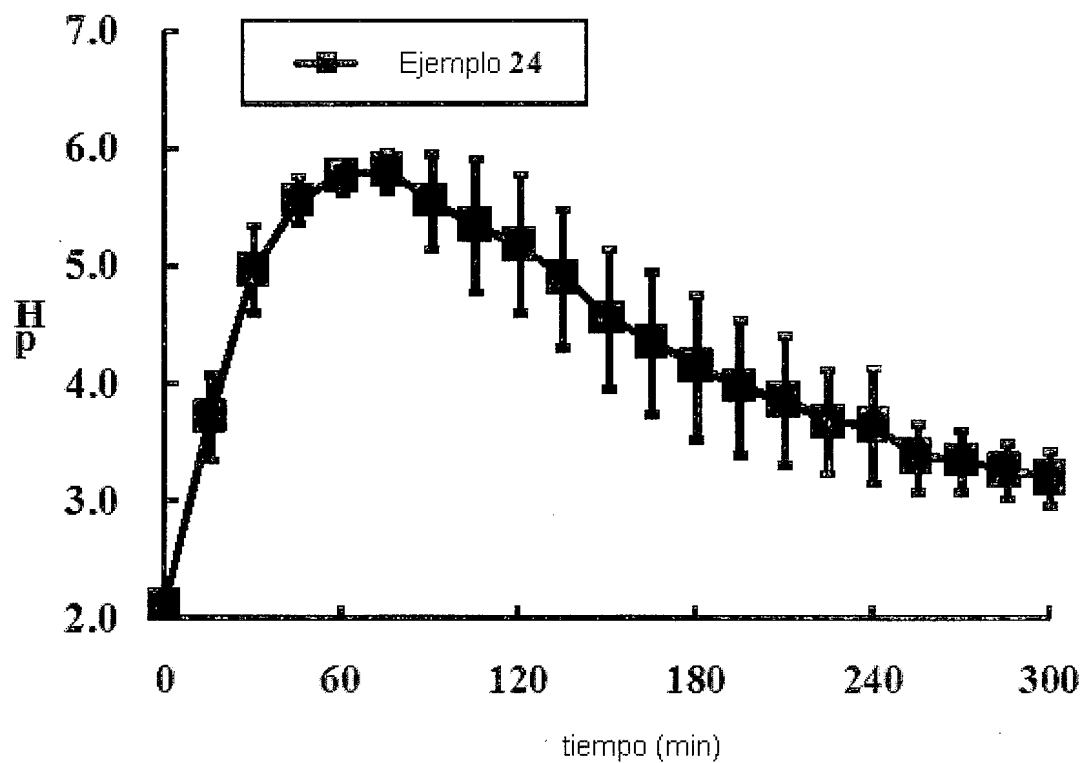


FIG. 3



REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un compuesto que es 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
2. Un profármaco del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que es un inhibidor de la secreción ácida.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que es un bloqueador de ácido competitivo de potasio.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, 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.

7. 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.
8. 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.

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

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

14656
08085

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 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 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 4ª 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

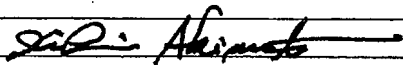
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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



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:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Tsutomu Higuchi".

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



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





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



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 登簿 第 334 号

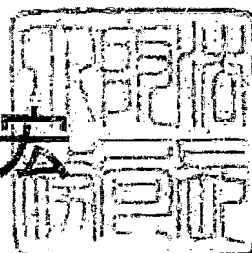
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

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



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8, HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: (06) 6944-6422-6411

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.

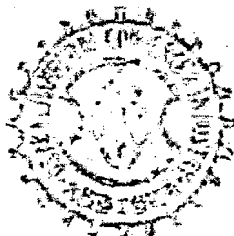
Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(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



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A WNAOIZG



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY
1-1-1, NISHIMACHI, CHUO-KU, OSAKA 540, JAPAN
TEL. 06-6221-1111 FAX 06-6221-1112

11-1-1-1

11-1-1-1

11-1-1-1

11-1-1-1

11-1-1-1

11-1-1-1

11-1-1-1

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TESTO

2005 FEB -14 A 2:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE ROSARIO D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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 GROZCO
Segundo Secretario

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 FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - 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: 6944-6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1405 FEB - 8 12 2:39

ucb
UNIDAD DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

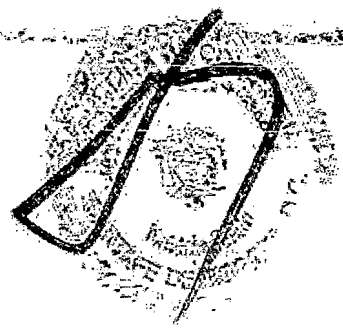
D. Leopoldo Vargas
CARTA DE AGENCIA DEL
GOBIERNO DE COLOMBIA
CARTAS DE AGENCIA

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCUITO DE SANTAFÉ DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE (A/AS) FIRMAS (S/L):

D. Leopoldo Vargas

COMUNIQUE (S) A LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (S/L) (S/L) EN ESTA NOTARÍA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

06 FEB 2005



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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

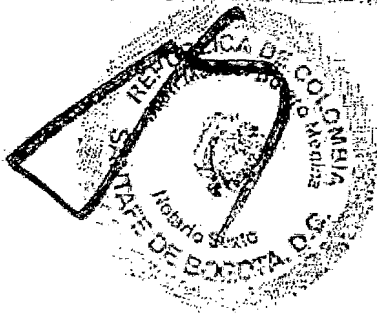
Diego Viquez
CUMPLIMIENTO DE LA LEY EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

WCS
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) Diego Viquez
0079-073
CONCURREN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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)

Guillermo Fierres
Luz Clemencia Rodríguez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 TP 31929
354563 TP 23558

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 cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Guillermo Fierres
Luz Clemencia Rodríguez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0043155

Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00

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	189813046	07/05/2013	29.701.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00
=====				

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036583- -00008-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-122437- -00000-0000

Fecha: 2013-05-17 16:24:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

0020:121656-841-118-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 8 de 2013 - 08:27:18