Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030504- -00003-0000
Fecha: 2009-08-10 16:33:50 Dep: 2020 NUCLEO ACCION
Tra: 11 PATENTE LEY II Lve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 370

# FORMULARIO UNICO DE CORR

**1 SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

**2 SOLICITANTE**

**Nombre:** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMTED
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

**Dirección:** 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

**Domicilio:** Osaka-shi,
Osaka,
Japón

**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
**E-mail:** clientes@cavelier.com

**IDENTIFICACION**

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

**3 REPRESENTANTE O APODERADO**

**Nombre:** Emilio FERRERO
**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35
**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
**E-mail:** cavelier@cavelier.com

**IDENTIFICACION**

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

**4 Número de expediente:** 08.030.504

**5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

**6 Comprobante de pago No.** 09-51.297 **Fecha:** 14 de julio de 2009
09-52.173 16 de julio de 2009

**7 Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa por $111.000, por concepto de modificaciones.

☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por $150.000.oo.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

# DERIVADOS DE 1-H-PIRROL SUSTITUIDOS CON 1-HETEROCICLILSULFONILO, 2-AMINOETILO, 5-(HETERO-)ARILO COMO INHIBIDORES DE LA SECRECION DE ACIDO

## CAMPO DE LA INVENCION

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

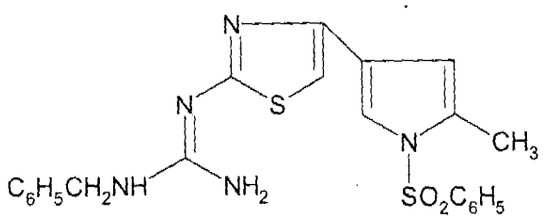
## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhibidores de la bomba de protones representados por omeprazol, que suprimen la secreción de ácido gástrico para el tratamiento contra úlcera péptica, esofagitis por reflujo y similares, han sido ampliamente usados en situaciones clínicas. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones existentes se asocian con problemas en términos de efecto 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 hasta la expresión del efecto. Además, dado que los inhibidores de la bomba de protones existentes muestran efectos inconsistentes debido al polimorfismo de las enzimas metabólicas y a la interacción de los fármacos con agentes farmacéuticos tales como diazepam y similares, se desea un mejoramiento.

Como compuestos de pirrol con acción inhibitoria de bomba de protones, el documento EP-A-0259085 describe un

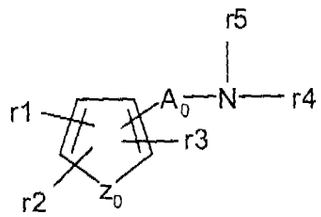
4/636
634

compuesto representado por la fórmula:




y similares.

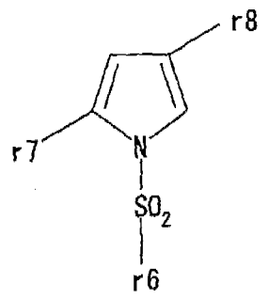
Como compuestos con acción antagonista de tromboxano A2 (TXA2) y acción inhibitoria de TXA2 sintetasa, JP-A-8-119936 describe un compuesto representado por la fórmula:




en donde r1 es carboxi, carboxi protegido, carboxi-alquilo (inferior), carboxi-alquilo (inferior) protegido, carboxi-alquenilo (inferior) o carboxi-alquenilo (inferior) protegido, r2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior heterocíclico opcionalmente con aminoimino o aminoimino protegido; alquenilo (inferior) heterocíclico; o carbonilo heterocíclico, r3 es hidrógeno o alquilo inferior, r4 es acilo, r5 es hidrógeno, $A_0$ alquileno inferior y $Z_0$ es S o NH, siempre que cuando r1 sea carboxi o carboxi protegido $Z_0$ es NH.

Además, como fármaco terapéutico para enfermedades

neoplásicas o enfermedades autoinmunes, el documento WO2004/103968 describe un compuesto representado por la fórmula:




en donde r6 es arilo, aralquilo o heteroarilo, r7 es arilo o heteroarilo y r8 es arilo, heteroarilo o metilamino opcionalmente sustituido.

**BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

Se pretende que un agente farmacéutico que suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico tales como los inhibidores conocidos de la bomba de protones, que está mejorado en su inestabilidad en condiciones ácidas, la dispersión de efectos debido a polimorfismo de enzimas metabólicas e interacción de fármacos, que con problemas de los inhibidores conocidos de la bomba de protones, muestre un efecto terapéutico superior sobre la úlcera péptica, esofagitis por reflujo y similares. Tal como está la situación, sin embargo, no se ha hallado un inhibidor de la bomba de protones capaz de satisfacer suficientemente estos requerimientos. En consecuencia, es un objeto de la presente

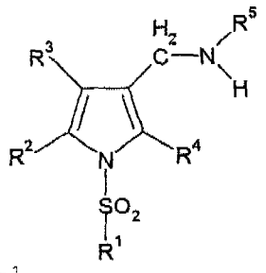
636

637

invención para proveer un compuesto que tiene superior efecto supresor de la secreción ácida (particularmente, un efecto inhibidor de la bomba de protones), que haya mejorado en estos problemas.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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



(I)

en donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s),

$R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido,

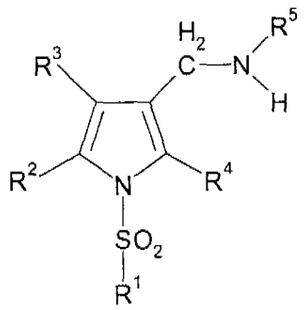
$R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y

$R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales [de ahora

en adelante, abreviado como compuesto (I)] tiene inesperadamente un muy fuerte efecto supresor de la secreción de ácidos (efecto inhibidor de la bomba de protones) y es muy satisfactorio como agente farmacológico, lo que dio como resultado la terminación de la presente invención.

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

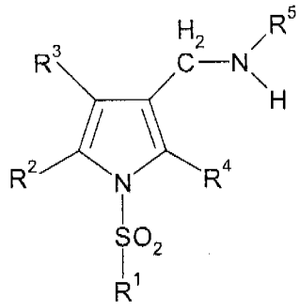
[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

[2] Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido o un grupo tienilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

[3] El compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno.

[4] El compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno es un grupo piridilo.

[5] El compuesto de los puntos [1] o [2] antes

mencionados, en donde $R^2$ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) un alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

[6] El compuesto del punto [1] antes mencionados, en donde $R^2$ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo de $C_{1-6}$, un átomo de halógeno, alcoxi, ciano, acilo, nitro y amino.

[7] El compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno.

[8] El compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde $R^5$ es un grupo metilo.

[9] 1-{5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una de sus sales.

[10] 1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

[11] N-Metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

[12] 1-[5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

[13] 1-[5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-

1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

[14] N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

[15] Un profármaco del compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados.

[16] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados o uno de sus profármacos.

[17] La composición farmacéutica del punto [16] antes mencionado, que es un inhibidor de la secreción de ácidos.

[18] La composición farmacéutica del punto [16] antes mencionado, que es un bloqueador ácido que compite por potasio.

[19] La composición farmacéutica del punto [16] antes mencionado, que es un agente para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

[20] Un método de tratamiento o prevención de

úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un método para inhibir hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de los antes mencionados [1] o [2] o uno de sus profármacos a un mamífero.

[21] El uso del compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados o uno de sus profármacos para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

Dado que el compuesto (I) muestra un superior efecto inhibidor de la bomba de protones (mientras que los inhibidores convencionales de la bomba de protones tales como

12
A9644

omeprazol, lansoprazol, etc., forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de la H+/K+-ATPasa e inhiben en forma irreversible la actividad de enzima, dado que el compuesto (I) inhibe en forma reversible la actividad de la bomba de protones (H+/K+-ATPasa) y en una forma inhibidora de antagonistas de K+ para así suprimir la secreción ácida, en ocasiones se refiere como bloqueador de ácido que compite por potasio: P-CAB o un antagonista de bomba ácida (ACPA o APA)), puede proveer una composición farmacéutica clínicamente útil para la prevención y/o de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera gástrica debida a estrés postquirúrgico, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera debida a estrés postquirúrgico etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis corrosiva; esofagitis por reflujo tales como esofagitis corrosiva por reflujo y similares; enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático) tales como enfermedad por reflujo no corrosiva o enfermedad por reflujo gastroesofágico sin esofagitis y similares; dispepsia funcional; cáncer gástrico(incluyendo cáncer gástrico asociado con mayor producción de interleuquina-1β debida a polimorfismo del gen de interleuquina-1); linfoma MALT gástrico; hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (por ejemplo, estrés

13
643
645

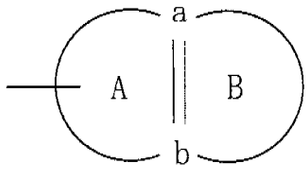
causado por una cirugía mayor que requiere manejo postquirúrgico intensivo y trastornos cerebrovasculares, traumatismo cefálico, insuficiencia de órganos múltiples y quemaduras extensas, cada uno de los cuales requiere tratamiento intensivo) y similares.

Además, se usa el compuesto (I) para la prevención y/o tratamiento de trastornos de las vías aéreas; asma y similares, administración pre-anestésica, erradicación de *Helicobacter pylori* o asistencia en la erradicación y similares. Dado que el compuesto (I) muestra baja toxicidad y es superior en hidrosolubilidad, cinética *in vivo* y eficacia de la expresión, es útil como composición farmacéutica. Además, dado que el compuesto (I) es estable aun en condiciones ácidas, lo cual permite la administración oral del compuesto como comprimido convencional, y similares, sin formular una preparación con cubierta entérica. Esto trae como consecuencia que la preparación de comprimidos y similares se puede hacer más pequeña, lo cual tiene la ventaja de que es deglutido más fácilmente por los pacientes con dificultades para deglutir, particularmente ancianos y niños. Además, debido a la ausencia del efecto de liberación sostenida de las preparaciones con cubierta entérica, la expresión de la acción supresora de la secreción ácida es rápida y el alivio de los síntomas tales como dolor y similares es rápida.

En la fórmula (I), se mencionan como "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" para $R^1$,

(1) un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y

(2) un grupo de anillo fusionado representado por la fórmula:




en donde el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno, el anillo B es un anillo benceno o un heterociclo, a y b son cada uno un átomo que constituye una cabecera de puente de un anillo (por ejemplo, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y similares) y

═══ muestra un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que un enlace con un grupo $-SO_2-$ en la fórmula (I) está presente en un átomo que constituye el anillo A (átomo de anillo) distinto de los átomos que constituyen una cabecera de puente de un anillo a y b.

Tal como se usa en la presente, el anillo A únicamente necesita contener, como un átomo que constituye el anillo A (átomo del anillo), al menos un (preferentemente 1 a

4, con mayor preferencia 1 ó 2) átomo de nitrógeno y uno o dos de los átomos que constituyen una cabecera de puente de un anillo a y b pueden ser átomos de nitrógeno.

El "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" opcionalmente tiene sustituyente(s) y los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier anillo A y anillo B.

Como "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno" del "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" y el anillo A antes mencionado se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno, un grupo heterocíclico monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene nitrógeno (grupo heterocíclico monocíclico alifático que contiene nitrógeno) y similares que contiene como un átomo constitutivo de anillo (átomo de anillo), al menos un (preferentemente 1 a 4, con mayor preferencia 1 ó 2) átomo de nitrógeno.

Como "grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno" se pueden mencionar, por ejemplo, grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno tales como pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo (1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-

46
646
648

ilo, etc.), pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo (1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, etc.), tetrazolilo, piridilo (2-, 3- o 4-piridilo, etc.), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares y sus formas de N-óxido y similares. De ellos, se prefiere un grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros y tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo y piridazinilo, y se prefiere en particular el piridilo.

Como "grupo heterocíclico monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene nitrógeno", se pueden mencionar formas parcialmente reducidas (por ejemplo, imidazolinilo, tetrahidropirimidinilo y similares) del "grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno" antes mencionado y, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidilo (2-, 3- o 4-piperidilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo (1-piperazinilo, etc.), homopiperazinilo y similares. De ellos, se prefiere un grupo heterocíclico monocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros.

Como el "heterociclo" opcionalmente condensado con un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo aromático o un

heterociclo no aromático.

Como "heterociclo aromático" se pueden mencionar, por ejemplo, anillos heteromonocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros tales como un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo 1,2,3-oxadiazol, un anillo 1,2,4-oxadiazol, un anillo 1,3,4-oxadiazol, un anillo furazano, un anillo 1,2,3-tiadiazol, un anillo 1,2,4-tiadiazol, un anillo 1,3,4-tiadiazol, un anillo 1,2,3-triazol, un anillo 1,2,4-triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo piridazina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo triazina y similares y, por ejemplo, heterociclos fusionados aromáticos de 8 a 12 miembros tales como un anillo benzofurano, un anillo isobenzofurano, un anillo benzo[b]tiofeno, un anillo indol, un anillo isoindol, un anillo 1H-indazol, un anillo bencimidazol, un anillo benzoxazol, un anillo 1,2-benzoisoxazol, un anillo benzotiazol, un anillo benzopirano, un anillo 1,2-benzoisotiazol, un anillo 1H-benzotriazol, un anillo quinolina, un anillo isoquinolina, un anillo cinolina, un anillo quinazolina, un anillo quinoxalina, un anillo ftalazina, un anillo naftiridina, un anillo purina, un anillo pteridina, un anillo carbazol, un anillo α-carbolina, un anillo β-carbolina, un anillo γ-carbolina, un anillo

acridina, un anillo fenoxazina, un anillo fenotiazina, un anillo fenazina, un anillo fenoxatiina, un anillo tiantreno, un anillo fenantridina, un anillo fenantrona, un anillo indolizina, un anillo pirrolo[1,2-b]piridazina, un anillo pirazolo[1,5-a]piridina, un anillo imidazo[1,2-a]piridina, un anillo imidazo[1,5-a]piridina, un anillo imidazo[1,2-b]piridazina, un anillo imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, un anillo 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina y similares (preferentemente, un heterociclo en donde el anillo heteromonocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado está condensado con un anillo benceno o un heterociclo en donde dos heterociclos iguales o diferentes del anillo heteromonocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado están condensados, con mayor preferencia un heterociclo en donde el grupo heterocíclico monocíclico heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado está condensado con un anillo benceno, preferentemente imidazopirimidinilo, etc.) y similares.

Como "heterociclo no aromático" se pueden mencionar, por ejemplo, heterociclos no aromáticos saturados o insaturados de 3 a 8 miembros tales como un anillo oxirano, un anillo azetidina, un anillo oxetano, un anillo tietano, un anillo pirrolidina, un anillo tetrahidrofurano, un anillo tiorano, un anillo piperidina, un anillo tetrahidropirano, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina, un anillo

piperazina, un anillo 3-hexahidrociclopenta[c]pirrol, un anillo homopiperidina, un anillo homopiperazina y similares o heterociclos no aromáticos en donde los enlaces dobles del anillo heteromonocíclico aromático antes mencionado o heterociclo fusionado aromático están parcial o totalmente saturados tales como un anillo dihidropiridina, un anillo dihidropirimidina, un anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, un anillo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y similares, y otros.

Como grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno preferido, condensado con un anillo benceno o un heterociclo se pueden mencionar, por ejemplo, grupos heterocíclicos fusionados aromáticos que contienen nitrógeno tales como grupos heterocíclicos fusionados bicíclicos que contienen nitrógeno de 8 a 16 miembros (preferentemente de 8 a 12 miembros) tales como 2- o 3-indolilo, 1- o 3-isoindolilo, 1H-indazol-3-ilo, 2-bencimidazolilo, 2-benzoxazolilo, 3-benzoisoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 3-benzoisotiazolilo, 2-, 3- o 4-quinolilo, 1-, 3- o 4-isoquinolilo, 3- o 4-cinolinilo, 2- o 4-quinazolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 1- o 4-ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, 1,7-fenantrolin-2-, 3- o 4-ilo, 1-, 2- o 3-indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, pirazolo[3,4-

d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-b]piridazinilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[1,2-a]piridazinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridilo, pirazolo[5,1-b]tiazolilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo, tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-b]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, pirido[2,3-b]pirazilo, pirido[3,4-b]pirazilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo y similares, y otros y similares. Como heterociclo fusionado aromático que contiene nitrógeno, se prefieren piridina fusionada, en donde un anillo piridina está condensado con uno o dos (preferentemente uno) de los heterociclos monocíclicos aromáticos que contienen nitrógeno de de 5 ó 6 miembros antes mencionados o uno o dos (preferentemente uno) anillos benceno (cuando está condensado con un anillo benceno, el anillo piridina tiene un enlace), pirimidina fusionada, en donde un anillo pirimidina está condensado con uno o dos (preferentemente uno) de los heterociclos monocíclicos aromáticos que contienen nitrógeno de 5 ó 6 miembros antes mencionados o uno o dos

24
651
653

(preferentemente uno) anillos benceno (cuando está condensado con un anillo benceno, el anillo pirimidina tiene un enlace) y similares.

Como "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno", se pueden mencionar, por ejemplo, heterociclo no aromático saturado o insaturado (con preferencia, saturado) de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que contiene nitrógeno (alifático que contiene nitrógeno heterociclo) tales como azetidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, oxazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y similares o heterociclo no aromático que contiene nitrógeno, en donde los dobles enlaces del heterociclo monocíclico aromático que contiene nitrógeno antes mencionado o heterociclo fusionado aromático que contiene nitrógeno están parcial o totalmente saturados, tales como 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y similares, y otros.

Como "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo", se prefiere un grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros de entre los mencionados con anterioridad. De ellos, se prefiere un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno tales como piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, etc.), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-

pirimidinilo, etc.), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo, etc.) y similares y se prefiere en particular el piridilo.

Como el sustituyente que puede tener el "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo", se pueden mencionar (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxi, (5) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (6) ariloxi de $C_{6-14}$ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquiloxi de $C_{7-16}$- (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (10) ariltio de $C_{6-14}$ (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio de $C_{7-16}$ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-

naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono-alquilamino de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono-arilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono-aralquilamino de $C_{7-16}$ (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di-alquilamino de $C_{1-6}$ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo, difenilamino, etc.), (18) di-aralquilamino de $C_{7-16}$ (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) aril de $C_{6-14}$-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.), (24) ariloxi de C6-14-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil de $C_{1-6}$-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di-alquil de $C_{1-6}$-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) aril de $C_{6-14}$-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquilsulfonilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo etc.), (31) arilsulfonilo de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),

(32) alquilsulfinilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), (33) arilsulfinilo de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de $C_{1-6}$-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) aril de $C_{6-14}$-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquil de $C_{1-6}$-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) arilsulfonilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil de $C_{1-6}$-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) aril de $C_{6-14}$-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi de $C_{1-6}$-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono-alquil de $C_{1-6}$-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil de $C_{1-6}$-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) aril de $C_{6-14}$-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino,

hexahidroazepin-1-ilo, etc.) que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.) que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, (48) alquilen $C_{1-3}$-dioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo de $C_{3-7}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (50) grupo alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (51) un grupo alquenilo de $C_{2-6}$ (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (52) un

grupo alquinilo $C_{2-6}$ (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, etc.), (53) un grupo alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.) sustituido con 1 a 3 hidroxi y similares.

El sustituyente puede estar presente en una posición sustituible y El número de sustituyentes es 1 a 5, con preferencia 1 a 3.

Como "grupo arilo de $C_{6-14}$-" del "grupo arilo de $C_{6-14}$- opcionalmente sustituido" para $R^2$ se pueden mencionar, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares.

Como sustituyente que tiene el "grupo arilo de $C_{6-14}$-" opcionalmente, se pueden mencionar grupos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" para $R^1$ antes mencionado.

El número de sustituyentes es 1 a 5, con preferencia 1 a 3.

Como "grupo tienilo" del "grupo tienilo opcionalmente sustituido" para $R^2$, se puede mencionar 2- o 3-tienilo.

Como el sustituyente que tiene opcionalmente el "grupo tienilo", se pueden mencionar grupos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el "grupo heterocíclico

monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" para $R^1$ antes mencionado.

El número de sustituyentes es 1 a 4, con preferencia 1 a 3.

Como "grupo piridilo" del "grupo piridilo opcionalmente sustituido" para $R^2$, se pueden mencionar 2-, 3- o 4-piridilo o bipiridilo (por ejemplo, 2,3'-bipiridin-5-ilo).

Como sustituyente que tiene opcionalmente el "grupo piridilo", se pueden mencionar grupos similares a los sustituyentes que opcionalmente tiene el "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" para $R^1$ antes mencionado.

El número de sustituyentes es 1 a 4, con preferencia 1 a 3.

Como "grupo alquilo inferior" del "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" para $R^3$ o $R^4$, se pueden mencionar, por ejemplo, grupos alquilo de $C_{1-4}$ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo y similares y otros.

Como el sustituyente que tiene opcionalmente "el grupo alquilo inferior", se pueden mencionar (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo

de bromo, átomo de yodo etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxi, (5) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (6) ariloxi de $C_{6-14}$ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.), (7) aralquiloxi de $C_{7-16}$ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio etc.) opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (10) ariltio de $C_{6-14}$ (por ejemplo, feniltio, naftiltio etc.), (11) aralquiltio de $C_{7-16}$ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.) (12) amino, (13) mono-alquilamino de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono-arilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono-aralquilamino de $C_{7-16}$ (por ejemplo, bencilamino, etc.), (16) di-alquilamino de $C_{1-6}$ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo,

24
689161

difenilamino, etc.), (18) di-aralquilamino de $C_{7-16}$ (por ejemplo, dibencilamino, etc.), (19) formilo, (20) alquil de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), (21) aril de $C_{6-14}$-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoílo, 2-naftoilo, etc.), (22) carboxilo, (23) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.), (24) ariloxi de $C_{6-14}$-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) mono-alquil de $C_{1-6}$-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), (28) di-alquil de $C_{1-6}$-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.), (29) aril de $C_{6-14}$-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, etc.), (30) alquilsulfonilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) arilsulfonilo de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo etc.), (32) alquilsulfinilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), (33) arilsulfinilo de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.), (34) formilamino, (35) alquil de $C_{1-6}$-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.), (36) aril de $C_{6-14}$-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino,

etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquilsulfonilamino de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) arilsulfonilamino de $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquil de $C_{1-6}$-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.), (41) aril de $C_{6-14}$-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.), (42) alcoxi de $C_{1-6}$-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.), (43) mono-alquil de $C_{1-6}$-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), (44) di-alquil de $C_{1-6}$-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), (45) aril de $C_{6-14}$-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.), (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomo de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de

nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.), (48) alquilenodioxi $C_{1-3}$ (por ejemplo, metilenodioxi, etilenodioxi, etc.) y (49) cicloalquilo de $C_{3-7}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares.

El número de sustituyentes es 1 a 3.

Como el "grupo acilo" para $R^3$ o $R^4$, se puede mencionar un grupo acilo con 1 a 20 átomos de carbono, que deriva de ácido carboxílico orgánico. Por ejemplo, se pueden usar grupos alcanoilo de $C_{1-7}$ (por ejemplo, formilo; alquil de $C_{1-6}$-carbonilo, tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares; etc.), grupos aril de $C_{6-14}$-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, naftalencarbonilo, etc.), grupos alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.), grupos ariloxi de $C_{6-14}$-carbonilo (por ejemplo, grupo fenoxicarbonilo), grupos aralquil de $C_{7-19}$-carbonilo (por

ejemplo, fenil-alquil de $C_{1-4}$-carbonilo tales como bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo y similares, naftil-alquil de $C_{1-4}$-carbonilo tales como benzhidrilcarbonilo, naftiletilcarbonilo y similares, etc.), grupos aralquiloxi de $C_{7-19}$- carbonilo (por ejemplo, fenil-alquiloxi de $C_{1-4}$-carbonilo tales como benciloxicarbonilo y similares, etc.), grupo heterociclo-carbonilo de 5 ó 6 miembros o sus grupos condensados de heterociclo-carbonilo (por ejemplo, pirrolilcarbonilo, tales como 2- o 3-pirrolilcarbonilo y similares; pirazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-pirazolilcarbonilo y similares; imidazolilcarbonilo, tales como 2-, 4- o 5-imidazolilcarbonilo y similares; triazolilcarbonilo, tales como 1,2,3-triazol-4-ilcarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilcarbonilo y similares; tetrazolilcarbonilo, tales como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilcarbonilo y similares; furilcarbonilo, tales como 2- o 3-furilcarbonilo y similares; tienilcarbonilo, tales como 2- o 3-tienilcarbonilo y similares; oxazolilcarbonilo, tales como 2-, 4- o 5-oxazolilcarbonilo y similares; isoxazolilcarbonilo, tales como 3-, 4- o 5-isoxazolilcarbonilo y similares; oxadiazolilcarbonilo, tales como 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonilo y similares; tiazolilcarbonilo, tales como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo y similares;

isotiazolilcarbonilo, tales como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo y similares; tiadiazolilcarbonilo, tales como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonilo y similares; pirrolidinilcarbonilo, tales como 2- o 3-pirrolidinilcarbonilo y similares; piridilcarbonilo, tales como 2-, 3- o 4-piridilcarbonilo y similares; piridilcarbonilo, en donde el átomo de nitrógeno está oxidado, tales como 2-, 3- o 4-piridil-N-oxidocarbonilo y similares; piridazinilcarbonilo, tales como 3- o 4-piridazinilcarbonilo y similares; piridazinilcarbonilo, en donde uno o ambos átomos de nitrógenos están oxidados, tales como 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-oxidocarbonilo y similares; pirimidinilcarbonilo, tales como 2-, 4- o 5-pirimidinilcarbonilo y similares; pirimidinilcarbonilo, en donde uno o ambos átomos de nitrógeno están oxidados, tales como 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-oxidocarbonilo y similares; pirazinilcarbonilo; piperidinilcarbonilo, tales como 2-, 3- o 4-piperidinilcarbonilo y similares; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo, tales como 3H-indol-2- o 3-ilcarbonilo y similares; piranilcarbonilo, tales como 2-, 3- o 4-piranilcarbonilo y similares; tiopiranilcarbonilo, tales como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo y similares; quinolilcarbonilo, tales como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilcarbonilo y similares; isoquinolilcarbonilo;

pirido[2,3-d]pirimidinilcarbonilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilcarbonilo); naftiridinilcarbonilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilcarbonilo), tales como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilcarbonilo y similares; tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilcarbonilo); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilcarbonilo); un grupo heterociclo-carbonilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilcarbonilo, etc.) y similares) que contiene 1 a 4 heteroátomos tales como átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado) y similares), un grupo heterociclo-acetilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, grupo heterociclo-acetilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos tales como átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado) y similares), tales como 2-pirrolilacetilo, 3-imidazolilacetilo, 5-isoxazolilacetilo y similares y otros.

Teniendo en cuenta el sustituyente del grupo acilo, por ejemplo, cuando el grupo acilo mencionado es un grupo alcanoilo o un grupo alcoxi-carbonilo, el grupo acilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquiltio (por ejemplo, alquil de $C_{1-4}$-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio y similares y otros), halógeno (por

35
665
67

ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi de $C_{1-6}$ tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, ter-butoxi, n-hexiloxi y similares y otros), un grupo nitro, grupos alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares y otros), grupo alquilamino (por ejemplo, mono- o di-alquil de $C_{1-6}$-amino tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-butilamino, ter-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-(n-propil)amino, di-(n-butil)amino y similares y otros), grupos alcoxiimino (por ejemplo, alcoxi de $C_{1-6}$-imino tales como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, ter-butoxiimino, n-hexiloxi-imino y similares y otros) o hidroxiimino.

Cuando el grupo acilo antes mencionado es un grupo aril-carbonilo, un grupo ariloxi-carbonilo, un grupo aralquil-carbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo heterociclo-carbonilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclo-acetilo de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) grupos alquilo (por ejemplo, alquilo de $C_{1-6}$ tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y similares, cicloalquilo de $C_{3-6}$, tales

como ciclohexilo y similares y otros), grupos alquenilo (por ejemplo, alquenilo de $C_{2-6}$, tales como alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo y similares y otros), grupos alquinilo (por ejemplo, alquinilo $C_{2-6}$, tales como propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo y similares y otros), grupos alcoxi (por ejemplo, alcoxi de $C_{1-6}$ tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, ter-butoxi, n-hexiloxi y similares y otros), grupos acilo [por ejemplo, alcanoilo $C_{1-7}$, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares; aril de $C_{6-14}$-carbonilo, tales como benzoilo, naftalencarbonilo y similares; alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares; ariloxi de C6-14-carbonilo, tales como fenoxicarbonilo y similares; aralquil de $C_{7-19}$ -carbonilo, tales como fenil-alquil de $C_{1-4}$-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo y similares) y similares; aralquil de $C_{7-19}$-oxi-carbonilo, tales como fenil-alquil de $C_{1-4}$-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo y similares) y similares y otros], nitro, amino, hidroxi, ciano, sulfamoilo, mercapto, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o grupos alquiltio (alquil de $C_{1-4}$-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio,

37
667
669

isobutiltio, y similares y otros).

Como "átomo de halógeno" para $R^3$ o $R^4$, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo.

Como "grupo alquilo" para $R^5$, se pueden mencionar, por ejemplo, alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y similares.

Como $R^1$, se prefiere un "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" (por ejemplo, grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene nitrógeno tales como tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y similares y otros) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxi, (iii) ciano, (iv) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) grupo amino opcionalmente sustituido con

alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.), (vii) oxo y (viii) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.).

Como $R^1$, en especial, se prefiere un "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo" (por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene nitrógeno tales como tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y similares y otros), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxi, (iii) ciano, (iv) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo,

39
669

isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y (vii) oxo.

Como $R^1$, en particular, se prefiere un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, grupos piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, etc.), grupos pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, etc.), grupos piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo, etc.) etc.) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxi, (iii) ciano, (iv) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (vi) un grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y se prefiere en particular un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo,

ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo).

Como $R^2$, [1] se prefieren un grupo arilo de $C_{6-14}$- (por ejemplo, grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo de $C_{3-7}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilsulfonilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo etc.), (viii) un grupo alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 1 a 3 hidroxi (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio

de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (x) alquilsulfinilo de $C_{1-6}$-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),

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

[3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo inferior (específicamente $C_{1-6}$) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo,

flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acilo (por ejemplo, acetilo), (vi) nitro y (vii) amino.

De ellos, como $R^2$, [1] se prefiere un grupo arilo de $C_{6-14}$ (por ejemplo, grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (v) acetilo,

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

pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (v) acetilo o

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

En particular, se prefiere [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o

[3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo inferior (específicamente $C_{1-6}$) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo).

De los mencionados con anterioridad, una forma de realización preferida de $R^2$ incluye [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) alquil de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, [2] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo inferior ($C_{1-6}$), un

345-645

átomo de halógeno, alcoxi (alcoxi de $C_{1-6}$), ciano, acilo (por ejemplo, acetilo), nitro y amino y similares.

Como $R^2$, se prefieren en particular un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 3-fluoropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloropiridin-3-ilo, un grupo 6-cloropiridin-3-ilo, un grupo 4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo, un grupo 3-metilpiridin-2-ilo, un grupo 2-trifluorometilpiridin-3-ilo y un grupo 6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-ilo.

Con preferencia, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquil de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo ciano o un grupo nitro. Se prefiere en particular un compuesto, en donde tanto $R^3$ como $R^4$ son átomos de hidrógeno.

Como $R^5$, se prefiere metilo o etilo y se prefiere en particular el metilo.

Las modalidades preferidas de sustituyentes para $R^1$ a $R^5$ antes mencionadas se pueden combinar opcionalmente para obtener una forma de realización preferida del compuesto (I).

De los compuestos (I), se prefiere un

compuesto en donde

$R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5´6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y similares) o un grupo imidazo[1,2-a]pirimidinilo, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) hidroxi, (iii) ciano, (iv) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (vi) grupo amino opcionalmente sustituido con alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y (vii) alcoxi de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.);

$R^2$ es [1] un grupo arilo de $C_{6-14}$- (por ejemplo, fenilo grupo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un

átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (ii) ciano, (iii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (v) acetilo, (vi) cicloalquilo de $C_{3-7}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), (vii) alquilsulfonilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo etc.), (viii) un grupo alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 1 a 3 hidroxi (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), (ix) alquiltio de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (x) alquilsulfinilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),

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

isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iv) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (v) acetilo,

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

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

$R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de

$R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.), un grupo alquil de $C_{1-6}$-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo ciano o un grupo nitro;

$R^5$ de preferencia es metilo o etilo,

un compuesto en donde, por ejemplo

$R^1$ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alcoxi de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

$R^2$ es [1] un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo,

ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

[2] un grupo tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo de $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o

[3] un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y (ii) alquilo inferior (específicamente $C_{1-6}$) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, etc.) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

$R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno y $R^5$ es metilo.

Como compuesto (I), se prefieren en particular N-metil-1-[5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, N-metil-1-[4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina, N-

metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

Como sal del compuesto (I) se pueden mencionar sales de metales, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con bases inorgánicas, sales con ácidos orgánicos, sales aminoácidos básicos o ácidos, y similares. Los ejemplos de preferencia de sales de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal sódica, sal potásica 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 de preferencia de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. De preferencia, los ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. De preferencia, los ejemplos 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. De preferencia, los ejemplos de la sal con aminoácidos básicos incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares. De preferencia, los ejemplos de la sal con aminoácidos ácidos incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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

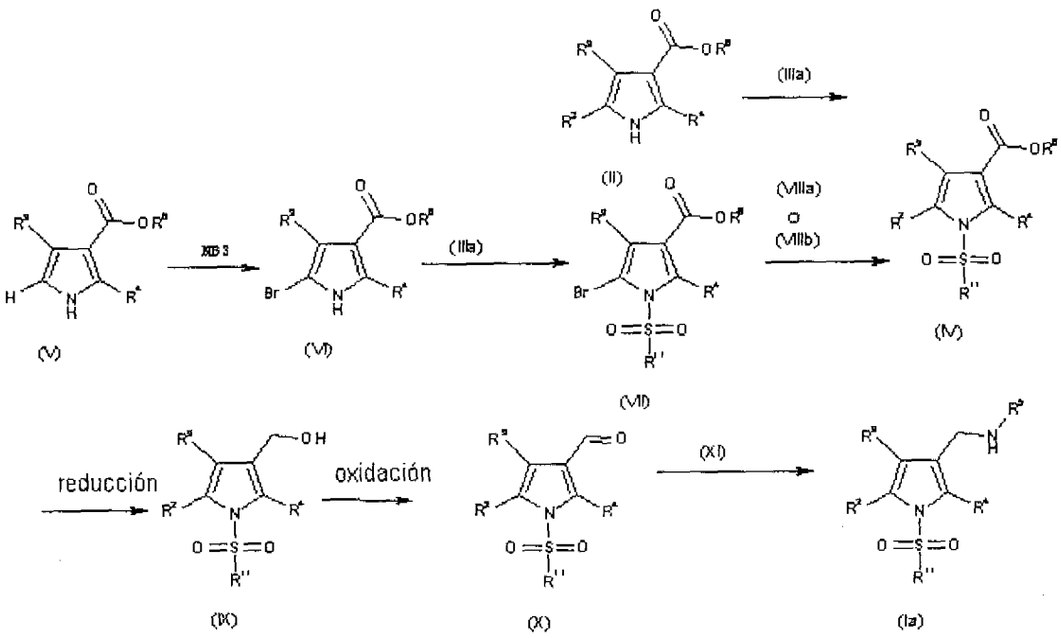
ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud JP No. 2005-044740, Eur. J. Org. Chem., p. 2283 (2001), J. Med. Chem., vol. 43, p. 1886 (2000), J. Pharm. Pharmacol., vol. 46, p. 740 (1994), WO92/04025, J. Heterocycl. Chem., vol. 25, p. 635 (1988), J. Med. Chem., vol. 14, p. 328 (1971), J. Med. Chem., vol. 35, p. 4195 (1992) o Tetrahedron Lett., vol. 26, p. 4047 (1985) o un método análogo.

Se explican los métodos de producción de compuesto (I) en la presente invención.

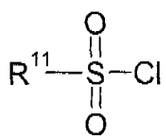
Los compuestos (II)-(XXIV) de la fórmula pueden formar sales y como dichas sales se pueden mencionar, por ejemplo, las similares a las sales del compuesto (I).

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




El compuesto (II) en donde $R^2$, $R^3$ y $R^4$ son como se definió con anterioridad y $R^6$ es un grupo alquilo de $C_{1-4}$ 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 hacer reaccionar el compuesto (II) con un compuesto representado por la fórmula (IIIa):



(IIIa)

en donde $R^{11}$ es tal como se definió para $R^1$ o el grupo protector descrito en Protective Groups in Organic

685
686

Synthesis, 3° Ed. Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) (por ejemplo, fenilo, 4-metilfenilo etc.), se puede producir el compuesto (IV) (cada símbolo de la fórmula es como se definió con anterioridad).

Esta reacción se lleva a cabo con ventaja usando un solvente inerte para la reacción. Si bien el solvente no está particularmente limitado mientras procede la reacción, de preferencia se usan hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares y éteres tales como tetrahidrofurano y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares y similares o uno de sus solventes mixtos y similares.

El uso de una base es efectivo para la reacción. Como 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, carbonato de hidrógeno y sodio, y similares, bases de metal tales como etóxido de potasio, ter-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 similares. La cantidad de la

base usada es de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (II).

La reacción también se puede llevar a cabo en co-presencia de éter de corona. Como éter de corona se puede mencionar, por ejemplo, 5 éter de 15 corona, 6 éter de 18 corona y similares. La cantidad de éter de corona usada es de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 moles de compuesto (II).

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y solventes usados, generalmente es de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 h, de preferencia aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 h.

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

El compuesto (V) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) se puede producir 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.

El compuesto (VI) (cada símbolo en la fórmula es

como se definió con anterioridad) puede ser producido al hacer reaccionar el compuesto (V) con N-bromosuccinimida (NBS).

N-Bromosuccinimida (NBS) se usa de preferencia en una cantidad aproximadamente equivalente respecto del compuesto (V) y la reacción de preferencia se lleva a cabo en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno, argón y similares.

Esta reacción se realiza con ventaja usando un solvente inerte a la reacción. Si bien el solvente no está particularmente limitado mientras procede la reacción, de preferencia son solventes tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares) y similares, uno de sus solventes mixtos y similares.

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y el solvente usados, generalmente es de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 h, de preferencia aproximadamente 5-12 h.

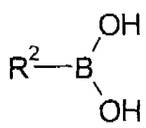
La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C, de preferencia aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C.

La adición de una base a veces es efectiva para la reacción. Si bien la base usada no está limitada mientras

proceda le reacción, se puede mencionar una base orgánica tal como piridina, picolina, lutidina y similares, y similares. La cantidad de la base orgánica usada es de aproximadamente 0.001 - aproximadamente 10 equivalentes, de preferencia aproximadamente 0.001 - aproximadamente 0.1 equivalentes por 1 moles de compuesto (V).

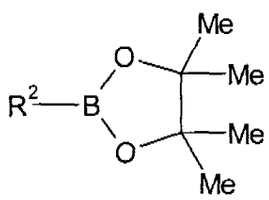
El compuesto (VII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (VI) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (IV) a partir del compuesto (II).

El compuesto (IV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) también se puede producir al hacer reaccionar compuesto (VII) con un compuesto representado por la fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

o la fórmula (VIIIb):



(VIIIb)

en donde $R^2$ es como se definió con anterioridad, de acuerdo con el método descrito en Synthetic Communications,

vol. 11, p. 513 (1981) o un método análogo.

El compuesto (IX) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido al reducir el compuesto (IV) con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilo y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de calcio y similares. Como agente reductor es de particular preferencia hidruro de diisobutilo y aluminio. La cantidad del agente reductor usado es de aproximadamente 0.75 - aproximadamente 10 equivalentes, de preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes, por 1 moles de compuesto (IV).

Esta reacción se realiza con ventaja usando un solvente inerte para la reacción. Si bien el solvente no está particularmente limitado mientras procede la reacción, se prefieren solventes tales como hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y similares) y éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y similares) y similares, uno de sus solventes mixtos y similares.

Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y solventes usados, generalmente es de aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 h, de preferencia aproximadamente 30 min - aproximadamente 8 h.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, de preferencia

aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C.

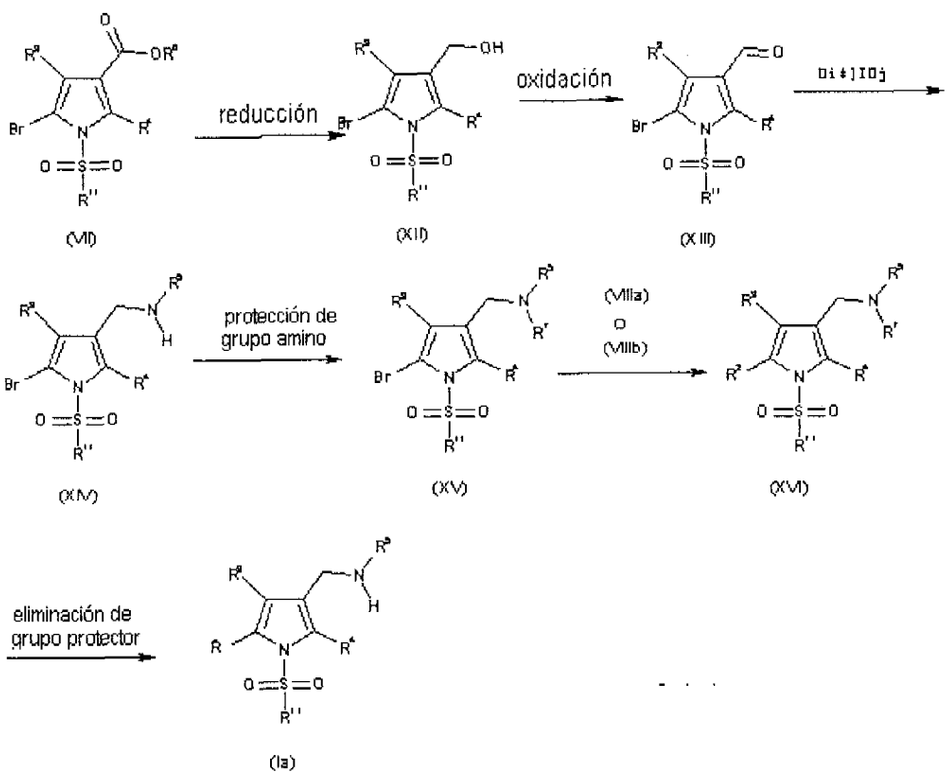
El compuesto (X) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) se puede sintetizar al hacer reaccionar el compuesto (IX) con un oxidante tal como complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio y similares. Como oxidante, se prefiere dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio. La reacción de oxidación se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Synthesis, p. 639 (1994).

El compuesto (Ia) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido al someter el compuesto (X) y un compuesto representado por la fórmula (XI):

$$R^5—NH_2$$

en donde $R^5$ es como se definió con anterioridad, a una reacción de aminación reductora de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14-III, pp. 1380-1385 (Maruzen Press).

Además, el compuesto (Ia) también se puede producir según el siguiente método.




El compuesto (XII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (VII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IX) a partir de compuesto (IV).

El compuesto (XIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (X) a partir del compuesto (IX).

El compuesto (XIV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a

62
693

partir del compuesto (XIII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (Ia) a partir del compuesto (X).

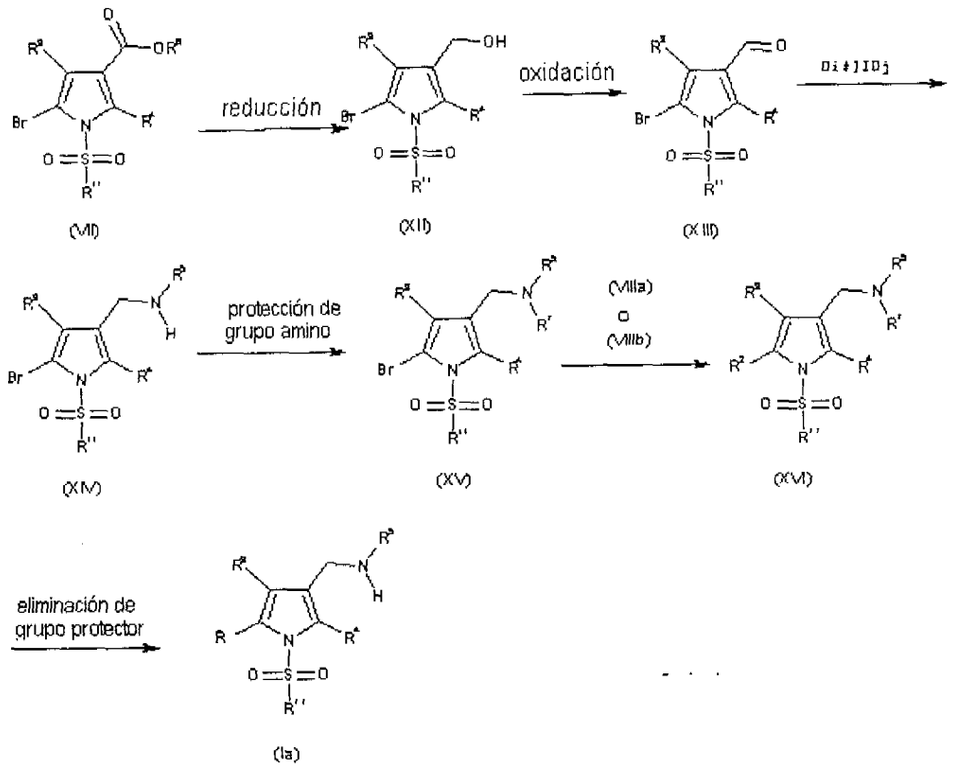
El compuesto (XV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad y $R^7$ es un grupo protector amino) puede ser producido al proteger un grupo amino de compuesto (XIV). Como grupo aminoprotector se pueden mencionar el grupo de ter-butilcarbamatos (grupo BOC), el grupo bencilcarbamato (grupo Cbz) y similares. La reacción de protección se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) y similares.

El compuesto (XVI) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XV) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (VII).

El compuesto (Ia) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido al eliminar el grupo aminoprotector a partir del compuesto (XVI) por un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3° Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-

Interscience (1999) y similares.

Además, los compuestos (XVI) y (Ia) también se pueden producir según los siguientes métodos.




El compuesto (XVII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (II) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IX) a partir del compuesto (IV).

El compuesto (XVIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XVII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (X) a partir del compuesto

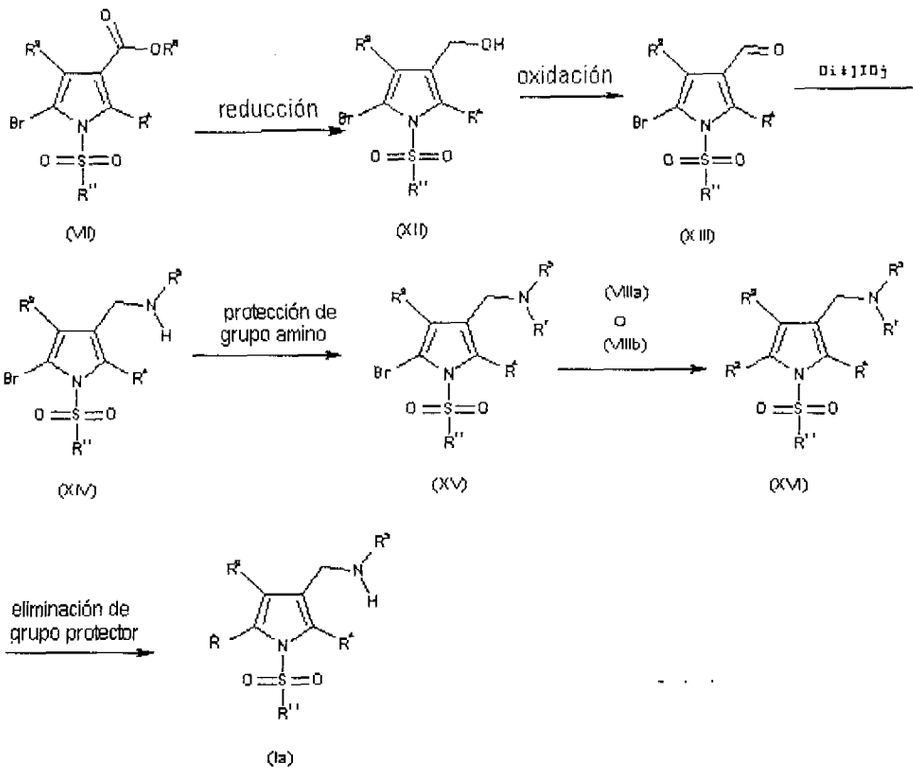
(IX).

El compuesto (XIX) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XVIII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (Ia) a partir del compuesto (X).

El compuesto (XX) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XIX) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (XV) a partir del compuesto (XIV).

El compuesto (XVI) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XX) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (II). Además, el compuesto (Ia) puede ser producido por un método similar al método antes mencionado.

Además, los compuestos (XIII), (X) y (Ia) también se pueden producir los siguientes métodos.




El compuesto (XXI) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (V) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (II).

El compuesto (XXII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XXI) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IX) a partir del compuesto (IV).

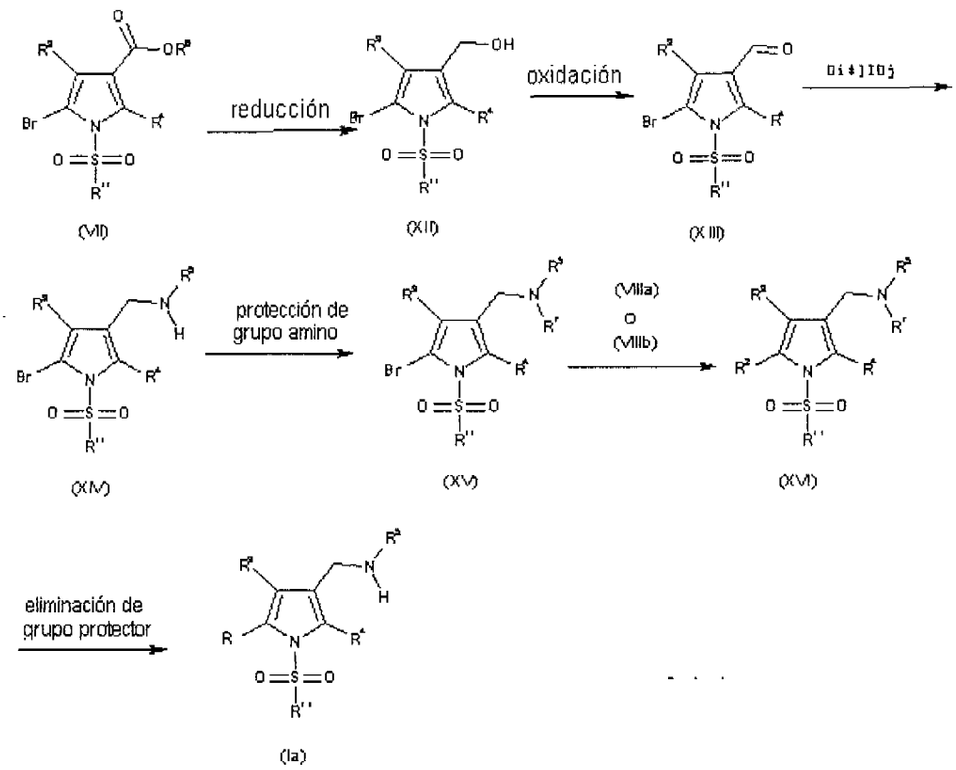
El compuesto (XXIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a

partir del compuesto (XXII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (X) a partir del compuesto (IX).

El compuesto (XIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XXIII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (VI) a partir del compuesto (V).

El compuesto (X) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XIII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (VII) o a partir del compuesto (XVIII) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (II). Además, el compuesto (Ia) puede ser producido de acuerdo con un método similar al método antes mencionado.

Además, el compuesto (XIII) y el compuesto (XVIII) también se pueden sintetizar por el siguiente método y el compuesto (Ia) también se puede producir por un método similar al método antes mencionado.



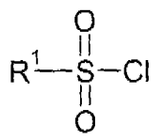

El compuesto (XXIV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en J. Org. Chem., vol. 55, p. 6317 (1990) y similares o un método análogo.

El compuesto (XIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XXIV) de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (II).

El compuesto (XVIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (XXIV) de acuerdo con un método similar

al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (VII).

Cuando $R^{11}$ es un grupo distinto del grupo representado por $R^1$ en cada compuesto, el compuesto se puede convertir en el compuesto (I) después de la desprotección por un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) y similares, usando la fórmula (III)



(III)

en donde cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad, de acuerdo con un método similar al método para producir compuesto (IV) a partir del compuesto (II).

En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de inicio tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como sustituyente, se puede introducir un grupo protector generalmente usado en la química de los péptidos y similares en esos grupos. En este caso, al eliminar el grupo protector según necesidad después de la reacción, se puede obtener el compuesto objeto. La introducción y la eliminación de estos grupos protectores se

pueden realizar por un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3° Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) y similares.

El compuesto (I) se puede aislar y purificar por un medio conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción por solventes, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando se obtiene el compuesto (I) como compuesto libre, se puede convertir en una sal de interés por un método conocido per se o un método análogo; por otra parte, cuando el compuesto (I) se obtiene como sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal de interés por un método conocido *per se* o un método análogo.

El compuesto (I) se puede usar como profármaco. Por profármaco del compuesto (I) se entiende un compuesto que se convierte en compuesto (I) en condiciones fisiológicas en el organismo por reacción con una enzima, el ácido gástrico o similares, es decir, un compuesto que se convierte en compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis enzimática y similares; un compuesto que se convierte en compuesto (I) por hidrólisis con 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) es modificado 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 hidroxi del compuesto (I) es modificado con acilo, alquilo, ácido fosfórico o ácido bórico (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo hidroxi del compuesto (I) es modificado con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo o dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto en donde un grupo carboxilo grupo del compuesto (I) es modificado a éster o amida (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) es modificado a éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexiloxicarboniletílico o metilamida, etc.); y similares. Estos profármacos pueden ser producidos a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

Además, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tal como se describe en Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198

(1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

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

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

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

Un compuesto rotulado con un isótopo (por ejemplo, $^{3}H$, $^{14}C$, $^{35}S$, $^{125}I$ y similares) también es abarcado en el compuesto (I).

El compuesto (I) y uno de sus profármacos de la presente invención (en adelante a veces abreviado como el compuesto de la presente invención) tienen efecto de

inhibidor de la bomba de protones y suprimen efectivamente la secreción de ácido gástrico. Debido a su baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad y similares) y elevada solubilidad en agua y su superior estabilidad, cinética in vivo (absorbencia, distribución, metabolismo, excreción y similares) y eficacia en la expresión, son útiles como agentes farmacéuticos.

El compuesto de la presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera gástrica debida a estrés postquirúrgico, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por agentes antiinflamatorios no esteroides etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis corrosiva; esofagitis por reflujo tales como esofagitis corrosiva por reflujo y similares; enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático) tales como esofagitis no corrosiva por reflujo o enfermedad gastroesofágica por reflujo libre de esofagitis y similares; dispepsia funcional; cáncer gástrico (incluyendo cáncer gástrico asociado con aumento de la producción de interleuquina-1β debida a polimorfismo del gen de interleuquina-1); linfoma MALT gástrico; hiperacidez gástrica; hemorragia gastrointestinal superior debida a

úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (por ejemplo, estrés causada por cirugía mayor que requiere manejo postquirúrgico intensivo y trastorno cerebrovascular, traumatismo cefálico, insuficiencia de órganos múltiples y quemaduras extensas, en donde cada uno requiere tratamiento intensivo) y similares; trastornos de las vías aéreas; asma y similares, administración pre-anestésica, erradicación de *Helicobacter pylori* o asistencia de erradicación y similares, en mamíferos (por ejemplo, humano, simio, ovino, ganado vacuno, equino, canino, felino, conejo, rata, ratón, etc.).

Tal como se usa en la presente, las antes mencionadas esofagitis por reflujo y enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático)) en ocasiones se denominan en conjunto simplemente GERD.

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 de toda la composición. Aunque la variación depende del blanco de la administración, la vía de administración, la enfermedad blanco y similares, la dosis es de aproximadamente 0,5 a 1.500 mg/día, de preferencia aproximadamente 5 a 150 mg/día, en base al ingrediente activo, cuando, por ejemplo, el compuesto se administra por vía oral como agente antiulceroso a un humano adulto (60 kg). El compuesto de la

presente invención se puede administrar una vez al día o en 2 ó 3 porciones divididas por día.

El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y se puede administrar adecuadamente por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones tópica, rectal, intravenosa y similares) como tal o como preparación que contiene una composición farmacéutica que contiene un portador farmacológicamente aceptable mezclado de acuerdo con un método conocido per se, tal como comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos por azúcar y comprimidos recubiertos por película), polvo, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), comprimido de desintegración oral, película de desintegración oral, líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida, parche y similares. Particularmente, el compuesto de la presente invención de preferencia se administra como preparación oral en la forma de comprimido, gránulo, cápsula y similares.

El portador farmacológicamente aceptable que se puede usar para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales farmacéuticos, incluyendo excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, polímeros hidrosolubles y sales de bases inorgánicas para preparaciones sólidas; y solventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes

isotónicos, reguladores de pH y agentes suavizantes para preparaciones líquidas y similares. También se pueden usar según necesidad otros aditivos farmacéuticos comunes tales como conservadores, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes acidificantes, agentes espumantes y saborizantes.

Dichos "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico 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.

Dichos "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares.

Dichos "disgregantes" incluyen (1) povidona cruzada, (2) que se denominan super-disgregantes tales como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Chemical) y carmelosa cálcica (Gotoku Yakuhin), etc., (3) carboximetilalmidón sódico (por ejemplo, producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa poco sustituido (por ejemplo, producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, etc. Dicha

"povidona cruzada" puede ser cualquier polímero con enlaces cruzados de nombre químico homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo polivinilpirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona y son ejemplos Colidon CL (producido por BASF), Poliplasdon XL (producido por ISP), Poliplasdon XL-10 (producido por ISP), Poliplasdon INF-10 (producido por ISP) y similares.

Dichos "polímeros hidrosolubles" incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (en adelante también referidos como HPC), etc., polivinilpirrolidona y similares], polímeros hidrosolubles insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante también referidos como HPMC) etc., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares] y similares.

Dichas "sales de bases inorgánicas" incluyen, por ejemplo, sales de bases inorgánicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren las sales de bases inorgánicas de magnesio y/o calcio. Con mayor preferencia son sales de bases inorgánicas de magnesio. Dichas sales de bases inorgánicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, fosfato ácido

disódico, y similares. Dichas sales de bases inorgánicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno y potasio y similares. Dichas sales de bases inorgánicas de magnesio incluyen, por ejemplo, carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato de aluminio y magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética [$Mg_6Al_2(OH)_{16}.CO_3.4H_2O$] e hidróxido de aluminio y magnesio. Se prefiere carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares. Dichas sales de bases inorgánicas 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.

Dichos "auxiliares de disolución" 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 estearíltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio,

cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc.; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc., y similares.

Dichos "agentes isotónicos" incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol y similares.

Dichos "reguladores de pH" incluyen, por ejemplo, soluciones reguladoras de pH de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc., y similares.

Dichos "agentes suavizantes" incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico y similares.

Dichos "conservadores" incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Dichos "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α-tocoferol y similares.

Dichos "agentes colorantes" incluyen, por ejemplo, colorantes alimenticios tales como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 etc.; colorantes de laca alimenticios, rojo óxido y similares.

Dichos "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirricinato dipotásico,

aspartamo, estevia, taumatina y similares.

Dichos "agentes acidificantes" incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y similares.

Dichos "agentes espumantes" incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio y similares.

Dichos "saborizantes" pueden ser sustancias sintéticas sustancias naturales e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol, frutilla y similares.

El compuesto de la presente invención se puede preparar como una preparación para la administración oral de acuerdo con un método comúnmente conocido, por ejemplo, por modelado por compresión con un portador tales como un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante o similares y el posterior recubrimiento de la preparación según necesidad por un método comúnmente conocido con la finalidad de enmascarar el sabor, la disolución entérica o la liberación sostenida. Para una preparación entérica, se puede proveer una capa intermediaria mediante un método comúnmente conocido entre la capa entérica y el fármaco que contiene la capa con el fin de separar las dos capas.

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 el núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa, y se

recubre con compuesto de la presente invención y, de ser necesario, una sal de base inorgánica y luego se recubre con una capa de cobertura que contiene un polímero hidrosoluble para dar una composición, que se recubre con una capa de recubrimiento que contiene polietilenglicol, luego se recubre con una capa de cubierta entérica que contiene citrato de trietilo, a su vez recubierto con una capa de cubierta entérica que contiene polietilenglicol y por último recubierto con manitol para dar gránulos finos, que se mezclan con aditivos y se moldean.

La antes mencionada "capa de cubierta entérica" incluye, por ejemplo, una capa que consiste de una mezcla de uno o varios tipos de sustratos poliméricos entéricos acuosos tales como acetatoftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; producido por Rohm), Colicoat MAE30DP (nombre comercial; producido por BASF), Poliquid PA30 (nombre comercial; producido por San-io Chemical) etc.), carboximetiletilcelulosa, laca y similares; sustratos de liberación sostenida tales como copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.) y similares; polímeros hidrosolubles; plastificantes tales como citrato de trietilo,

polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino y similares; y similares, y similares.

Los antes mencionados "aditivos" incluyen, por ejemplo, alcoholes azúcar hidrosolubles (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducido, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosacarmelosa sódica cristalina), etc.), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), sus mezclas, etc.) y similares. Además, también se usan aglutinantes, agentes acidificantes, agentes espumantes, agentes edulcorantes, saborizantes, lubricantes, agentes colorantes, estabilizantes, excipientes, disgregantes, etc.

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

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

Dichas "sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*" incluyen, por ejemplo, los antibióticos penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina,

aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos cefem (por ejemplo, cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, rocitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina, amikacina, etc.), imipenem, etc. De estas sustancias, de preferencia son los antibióticos penicilinas, antibióticos macrólidos y similares.

Dichos "compuestos imidazol" incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol y similares.

Dichas "sales de bismuto" incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto y similares.

Dichos "compuestos de quinolona" incluyen, por ejemplo, ofloxacina, ciploxacina y similares.

Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, de preferencia se usa un compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención con el antibiótico penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similares) y el antibiótico eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similares).

A los fines de la erradicación de *Helicobacter pylori*, mientras que el compuesto de la presente invención tiene acción anti-*H. pylori* (acción bacteriostática o acción

de erradicación) por sí mismo, puede aumentar la acción antibacteriana de otros antibióticos en base a la acción de control de pH en el estómago y similares, y también provee un efecto de asistente tales como efecto de erradicación en base a la acción de los antibióticos que se usen en combinación.

Dichos "otros ingredientes activos" y el compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se pueden mezclar, preparar como única composición farmacéutica [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.], de acuerdo con un método comúnmente conocido y usado en combinación, y también se pueden preparar como preparaciones diferentes y administrar al mismo sujeto simultáneamente o con un intervalo de tiempo.

Además, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un mejorador de motilidad gástrica, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior (por ejemplo, supresores de la relajación temporaria del esfínter esofágico inferior, etc.), abridores de canal de ClC-2 (mejorador de secreción de jugo intestinal), un antagonista de receptor de histamina H2, un antiácido, un sedante, un digestivo estomacal o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID, por sus siglas en inglés).

Como "mejorador de motilidad gástrica" se pueden

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 GABA-B tales como baclofeno, una de sus formas ópticamente activas y similares, y similares.

Como "abridores de canal de ClC-2 (mejorador de secreción de jugo intestinal)" se puede mencionar lubiprostona y similares.

Como "antagonista de receptor de histamina H2" se puede mencionar cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina y similares.

Como "antiácido" se puede mencionar carbonato ácido de sodio, hidróxido de aluminio y similares.

Como "sedantes" se puede mencionar diazepam, clordiazepóxido y similares.

Como "digestivo estomacal" se puede mencionar genciana, swertia japonica, diastasa y similares.

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

Un mejorador de la motilidad gástrica, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior, un abridor de canales de ClC-2 (mejorador de la secreción de jugo

intestinal), un antagonista de receptor de histamina H2, un antiácido, un sedante, un digestivo estomacal o un fármaco antiinflamatorio no esteroide y el compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se pueden mezclar, preparar como única composición farmacéutica [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo 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 puede preparar como preparaciones separadas y administrar al mismo sujeto simultáneamente o en forma escalonada.

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

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

(ii) mezclas de antiácidos orales, por ejemplo, Maalox®, Aludrox® y Gaviscon®;

(iii) agentes protectores de mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sodio, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropilina-cobre y plaunotol;

(iv) agentes antigástricos, por ejemplo, vacuna antigastrina, itriglumida y Z-360;

(v) antagonistas de $5\text{-HT}_3$, por ejemplo, dolasetrona, palonosetrona, alosetrona, azasetrona,

ramosetrona, mitrazapina, granisetrona, tropisetrona, E-3620, ondansetrona e indisetrona;

(vi) agonistas de 5-$HT_4$, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtriptano;

(vii) laxantes, por ejemplo, Trifiba®, Fibogel®, Konsil®, Isogel®, Regulan®, Celevac® y Normacol®;

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

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

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

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

(xii) antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,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]naftridin-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 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

(xiii) inhibidores de sintetasa de óxido nítrico, por ejemplo, GW-274150, tilarginina, P54, guanidioetildisulfido y nitroflurbiprofeno;

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

(xv) agonistas de ghrelina, por ejemplo, capromorelina y TZP-101;

(xvi) estimulantes de liberación de AchE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092.

Los antes mencionados fármacos (i)-(xvi) y compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se pueden mezclar, preparara como única composición farmacéutica [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo 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 y administrar al mismo sujeto simultáneamente o en forma escalonada.

**Ejemplos**

La presente invención se explica en detalle a continuación como referencia a los Ejemplos de referencia, los Ejemplos y los Ejemplos experimentales, que no se deben interpretar como limitantes.

En los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, la "temperatura ambiente" generalmente significa aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, pero no está estrictamente limitada en particular. La relación de mezclado de líquidos muestra una relación de volumen. A menos que se especifique otra cosa, "%" significa % en peso. El rendimiento es en moles/moles%. Se realiza cromatografía en columna de gel de sílice usando gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm) fabricado por MERCK o Fuji Silisia Chemical Ltd. Chromatorex (nombre del producto) NH (descrito como cromatografía en columna de gel de sílice básico). El punto de fusión se midió usando el aparato de medición de trazas de punto de fusión Yanagimoto o un aparato de medición de trazas de punto de fusión Buechi (B-545) y se muestra sin modificaciones. Para el espectro $^{1}$H-RMN, se usó tetrametilsilano como estándar interno y espectrómetro Varian Gemini-200 (200MHz), Mercuri-300 (300MHz), aparatos de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE AV300 (300MHz) y JNM-AL400 (400MHz) JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) se usaron para la medición. Las siguientes abreviaciones se usan para

mostrar los resultado de las mediciones.

s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, br: ancho, brs: singlete ancho, J: constante de acople, Hz: Hertz.

**Ejemplo de referencia 1**

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

A una solución de 2'-fluoropropiofenona (25.0 g) en ácido acético (250 ml) se añadió lentamente bromo (8.4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 36.8 g, 97%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.89-1.91 (3H, m), 5.27-5.34 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 2**

2-Ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

Se añadió carbonato de potasio (13.82 g) a cianoacetato de etilo (37 ml) y la mezcla se agitó a 40-45°C durante 45 min. Una solución (100 ml) de bromuro de fenacilo

(10.0 g) en acetona se añadió gota a gota durante 30 min. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se evaporó el exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 10.41 g, 90%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.55 (1H, dd, J=16.0, 5.6 Hz), 3.80 (1H, dd, J=16.0, 7.0 Hz), 4.16 (1H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.40-7.70 (3H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 3**

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

A una solución de cianoacetato de metilo (15.5 ml) y diisopropiletilamina (64 ml) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió una solución de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona (36.8 g) en tetrahidrofurano (160 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó

enfriar hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 31.9 g, 80%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.42-1.46 (3H, m), 3.82-3.85 (4H, m), 3.99-4.17 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 4**

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

A una solución de 2'-fluoroacetofenona (28.6 g) en acetato de etilo (400 ml) se añadió bromuro de cobre (II) (92.6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona cruda (rendimiento 90.5 g) en forma de un aceite. Se añadió carbonato de potasio (88 g) al cianoacetato de etilo (168 g) y la mezcla se agitó a 45°C durante 1 h. Una solución (360 ml) de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona cruda (90.5 g) en acetona se añadió gota a gota durante 20 min. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadieron agua (300 ml) y acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa al 10% de dihidrógeno-fosfato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 20:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 64.0 g, rendimiento aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.55-3.80 (2H, m), 4.11 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.24-4.34 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.94 (1H, dt, J=7.5, 1.8 Hz).

**Ejemplo de referencia 5**

2-Ciano-4-oxo-4-[(2-trifluorometil)fenil]butanoato de etilo

Se disolvió 2'-(trifluorometil)acetofenona (10.0 g) en cloroformo (30 ml) y éter dietílico (30 ml), una solución de bromo (8.50 g) en cloroformo (20 ml) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a no más de 25°C. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida para dar

2-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)etanona cruda. Se añadió carbonato de potasio (13.82 g) a cianoacetato de etilo (44.44 g) y la mezcla se agitó a 45°C durante 1 h. Una solución de 2-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)etanona cruda en acetona (100 ml) se añadió gota a gota. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El exceso de cianoacetato de etilo contenido en el aceite obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→7:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 10.43 g, de 2'-(trifluorometil)acetofenona, rendimiento 66%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.34-3.46 (1H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.57-7.80 (4H, m).

**Ejemplo de referencia 6**

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

A una solución de (60 ml) de 2-ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (5.0 g) en tetrahidrofurano se

insufló cloruro ácido (28 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se insufló nitrógeno para eliminar el exceso de cloruro ácido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 4.24 g, 79%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.37 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.33 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.20-7.60 (5H, m), 8.79 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 7**

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

Una mezcla de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (19.3 g) y 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 8.76 g, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.36-1.41 (3H, m), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99-7.00 (1H, m), 7.09-7.26 (3H, m), 7.55-7.61

(1H, m), 9.08 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 8**

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

A una solución de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (31.0 g) en acetato de etilo (30 ml) se añadió 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua y luego se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 19.3 g, 58%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.33 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12-7.42 (4H, m), 8.53 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 9**

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

A una solución de (50 ml) de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8.5 g) en etanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.5 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se

filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 4.50 g, 62%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.91 (1H, m), 7.20-7.70 (6H, m), 8.77 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 10**

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

A una solución de (80 ml) de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8.6 g) en etanol se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.86 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (70 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.90 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 1.37 g, 18%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.67 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.31 (2H,

q, J=7.2 Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 7.08-7.25 (3H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 9.22 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 11**

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

A una solución de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (10.2 g) en metanol (200 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 1.28 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La recristalización del residuo en acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 6.70 g, 76%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.40 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.12-7.33 (3H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.67 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 12**

5-[(2-Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Por medio de una operación similar a la de los Ejemplos de referencia 7 y 9 y utilizando 2-ciano-4-oxo-4-[(2-trifluorometil)fenil]butanoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros. Más específicamente, una mezcla de 2-ciano-4-[(2-trifluorometil)fenil]-4-oxobutanoato de etilo (10.2 g) y 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→3:1) para dar 2-cloro-5-[(2-trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 6.37 g, 59%). Se disolvió en etanol (120 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.5 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 2.89 g, 51%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.81 (1H, s), 7.42-7.61 (5H, m), 8.69 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 13**

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

Una solución (100 ml) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2.16 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C y se añadieron 1.5 moles/l de solución (24 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno gota a gota durante 10 min. La mezcla también se agitó a -78°C durante 1 h, se añadió agua (2 ml) gota a gota durante 2 min y la mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró usando celite y sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo pálido (rendimiento 1.51 g, 87%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 4.34 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.60 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.45-6.46 (1H, m), 6.74 (1H, br), 7.11-7.15 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 11.05 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 14**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 13 y usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1.63 g) y una solución (15 ml) de 1.5 moles/l de hidruro de diisobutilaluminio en

tolueno, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 1.18 g, 82%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.30 (1H, t, J=4.8 Hz), 2.25 (3H, s), 4.61 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.10-7.28 (3H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 8.40 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 15**

5-Fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (45 ml) de (5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanol (1.51 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (0.46 g), N-óxido de N-metilmorfolina (2.36 g) y polvo de tamices moleculares 4A (4.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento 0.92 g, 62%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.95 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.50-7.52 (3H, m), 9.02 (1H, br), 9.84 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 16**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 15 y usando [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-

pirrol-3-il]metanol (1.17 g), perrutenato de tetra-n-propilamonio (101 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (1.01 g) y polvo de tamices moleculares 4A (572 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color rosado pálido (rendimiento 0.67 g, 58%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.45 (3H, s), 7.14-7.36 (3H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.82 (1H, brs), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 17**

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

Una solución (220 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (11.6 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C y a 1.5 moles/l de solución (100 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se añadió agua (10 ml) gota a gota durante 2 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró por adición de celite y sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 8.3 g). A una solución de (220 ml) del aceite obtenido de color amarillo pálido (8.30 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (1.75 g), N-óxido de N-metilmorfolina (13.5 g) y polvo de tamices moleculares 4A (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se

filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento 5.6 g, 60%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.07-7.28 (4H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 9.49 (1H, brs), 9.86 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 18**

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

Una solución (28 ml) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1.38 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C y a 1.5 moles/l de solución (13 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla también se agitó a -78°C durante 1 h y se añadió agua (3 ml) gota a gota durante 2 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla también se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró por adición de celite y sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 1.14 g). El aceite obtenido (1.14 g) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (0.26 g), N-óxido de N-metilmorfolina (1.32 g) y polvo de tamices moleculares 4A (5 g) a esta solución. La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0.71 g, 61%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.79-6.81 (1H, m), 7.46-7.78 (5H, m), 9.13 (1H, br), 9.82 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 19**

1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de ter-butóxido de potasio (17.9 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió gota a gota una solución de isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (25.2 g) y acrilato de metilo (11.8 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 6.56 g, 41%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.82 (3H, s), 6.15 (1H, m), 6.75

(1H, m), 7.43 (1H, m), 8.50 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 20**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 19 y usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (94.6 g), crotonato de metilo (48.5 g) y ter-butóxido de potasio (76.7 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 16.8 g, 25%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.53-6.54 (1H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 21**

2-Metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se añadió acetato de vinilo (13.4 g) gota a gota durante 2 h a bromo (25 g) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La mezcla de reacción también se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió 3-oxobutanoato de etilo (18.5 g) y se agregó solución acuosa de amoníaco al 25% (44 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción también se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) y se

recristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 7.56 g, 35%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.32-1.37 (3H, m), 2.53 (3H, s), 4.24-4.31 (2H, m), 6.55-6.58 (2H, m), 8.13 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 22**

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

Una solución (30 ml) de 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3.06 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C, se añadieron N-bromosuccinimida (4.38 g) y luego piridina (3 gotas) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 3.08 g, 62%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.81 (3H, s), 6.58 (1H, m), 7.36 (1H, m), 8.60 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 23**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 22 y usando 4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de

metilo (1.0 g) y N-bromosuccinimida (1.28 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 489 mg, 31%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.23 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.37 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.40 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 24**

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

A una solución de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1.53 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1.78 g) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadieron agua y éter dietílico para extraer la mezcla de reacción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida a 5°C o menos. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 2.26 g, 97%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.30-1.35 (3H, m), 2.51 (3H, s), 4.22-4.29 (2H, m), 6.50 (1H, s), 8.01 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 25**

Ácido 2-hidroxi-5-pirimidinsulfónico

Se enfrió ácido sulfúrico fumante (que contiene 25% de dióxido de azufre, 100 ml) hasta 0°C y se añadió gradualmente 2-aminopirimidina (25 g) durante 1 h. La mezcla se calentó hasta 180°C y se agitó durante 40 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo (1

kg). El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en agua para dar el compuesto del título (rendimiento 25.6 g, 55%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 6.20-7.20 (2H, m), 8.71 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 26**

Cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo

Una mezcla de ácido 2-hidroxi-5-pirimidinsulfónico (12.8 g) y pentacloruro de fósforo (37.8 g) se agitó a 180°C durante 4 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó tolueno (200 ml) y el material insoluble se filtró. El filtrado se lavó con agua helada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dejó reposar en un refrigerador durante un día para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 14.8 g, 96%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 9.19 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 27**

6-Cloropiridazin-3-tiol

A una suspensión (88 ml) de sulfuro ácido de sodio (3.78 g) en etanol se añadió 3,6-dicloropiridazina (5.0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (12.5 ml). La mezcla se ajustó hasta aproximadamente pH 9 con 2 moles/l de solución de hidróxido de sodio y el precipitado se filtró. El filtrado se ajustó hasta aproximadamente pH 2 con 6 moles/l

de ácido clorhídrico y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 4.74 g, 96%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=9.6 Hz).

**Ejemplo de referencia 28**

Fluoruro de 6-cloropiridazin-3-sulfonilo

A una mezcla enfriada hasta -20°C de metanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadieron hidrógeno-fluoruro de potasio (16 g) y 6-cloropiridazin-3-tiol (2.37 g). Tras agitar a la misma temperatura durante 20 min, se insufló cloro en durante 30 min. Se añadió agua helada (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se extrajo con acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para permitir la cristalización y los cristales se lavaron con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (rendimiento 1.68 g, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.86-7.89 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 29**

Clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo

Una mezcla de ácido 3-piridinsulfónico (50.0 g), pentacloruro de fósforo (80.0 g) y oxicloruro de fósforo (100 ml) se agitó a 120°C durante 8 h. Bajo una atmósfera de

nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cloroformo (deshidratado, 330 ml). Se insufló cloruro ácido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con cloroformo (deshidratado) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 54.7 g, 81%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 8.03-8.07 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.87 (1H, d, J=5.7 Hz), 9.01 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 30**

Cloruro de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonilo

Se disolvió 5-amino-2-metoxipiridina (1.24 g) en ácido acético (8.3 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (8.3 ml) y se agregó una solución acuosa (5 ml) de nitrito de sodio (689 mg) gota a gota durante 15 min mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió gradualmente a 5°C a una mezcla de cloruro cuproso (280 mg) y ácido acético (17 ml) saturado con antelación con gas dióxido de azufre. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente hasta que cesó la generación de gas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 5 ml a presión reducida y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (rendimiento 1.0 g, 51%) en forma de cristales crudos. Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin

purificación.

**Ejemplo de referencia 31**

Cloruro de 6-cloropiridin-3-ilsulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (12 ml) gota a gota durante 1 h a agua (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Por separado, bajo enfriamiento con hielo, se añadió 5-amino-2-cloropiridina (5.0 g) a ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y la mezcla se agitó. Una solución (12.5 ml) de nitrito de sodio (2.88 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5°C y la mezcla también se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5°C a la solución que contenía dióxido de azufre antes mencionada con cloruro cuproso (70 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla también se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 4.79 g, 58%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.60-7.63 (1H, m), 8.24-8.27 (1H, m), 9.03-9.04 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 32**

Cloruro de 2-cloro-3-piridinsulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (24 ml) gota a gota durante 1 h a agua (140 ml) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Por separado, bajo enfriamiento con hielo, se añadió 3-amino-2-cloropiridina (10 g) a ácido clorhídrico concentrado (80 ml) y la mezcla se agitó. Una solución (25 ml) de nitrito de sodio (5.75 g) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5°C y la mezcla también se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5°C a la solución antes mencionada que contiene dióxido de azufre con cloruro cuproso (140 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla también se agitó durante 30 min y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 6.99 g, 42%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.54-7.56 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 8.71-8.73 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 33**

6-Cloro-5-metilpiridin-3-amina

Se añadió hierro reducido (793 mg) a una solución acuosa (25 ml) de cloruro de amonio (1.27 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Una solución (10 ml) de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (816 mg) en metanol se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 min y a 50°C durante 1.5 h y también se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se

filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El metanol se eliminó casi íntegro por concentración a presión reducida y se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 280 mg, 42%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.62 (2H, br), 6.88-6.89 (1H, m), 7.70-7.71 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 34**

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

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (0.6 ml) gota a gota durante 30 min a agua (3.4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Por separado, bajo enfriamiento con hielo, se añadió 6-cloro-5-metilpiridin-3-amina (278 mg) a ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y la mezcla se agitó. Una solución (2 ml) de nitrito de sodio (148 mg) se añadió gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 5°C y la mezcla también se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5°C a la solución antes mencionada que

contenía dióxido de azufre con cloruro cuproso (5 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla también se agitó durante 30 min y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 271 mg, 62%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.54 (3H, s), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 35**

Cloruro de 2-piridinsulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió 2-mercaptopiridina (2.0 g) a ácido sulfúrico (50 ml) y la mezcla se agitó. Se añadió solución de hipoclorito de sodio (contenido de cloro 5%, 126 ml) gota a gota durante 1.5 h y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2.45 g, 77%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 7.69-7.71 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 8.83-8.85 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 36**

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

Se disolvió 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de

etilo (1.60 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 446 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (2.24 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo (2.06 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 2.03 g, 70%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.39 (3H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.22-7.26 (2H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.37 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 37**

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

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) y 2 moles/l de solución de trimetilaluminio-hexano (1.5 ml) a una solución de 1-[(2-cloro-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (588 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con

agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadieron 2 moles/l de solución de trimetilaluminio-hexano (1 ml). Tras agitar a la misma temperatura durante 20 min, se añadieron agua helada (100 ml) y cloruro de amonio (2.0 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 350 mg, 63%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.34-1.39 (3H, m), 2.77 (3H, s), 4.29-4.36 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.41 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 38**

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

Se añadieron 7 moles/l de solución de amoníaco-metanol (1.0 ml) a una solución de 1-[(2-cloro-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (392 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 373 mg, rendimiento aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.34-1.39 (3H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 5.60 (2H, br), 6.59 (1H, s), 7.26-7.46 (5H, m), 8.02-8.03 (3H, m).

**Ejemplo de referencia 39**

1-(Imidazo[1.2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-[(2-amino-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (373 mg), 2-bromo-1.1-dietoxietano (394 mg) y ácido acético (20 ml) se agitó en un aparato de reacción a microondas a 130°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 157 mg, 40%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.40 (3H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.17-7.49 (2H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.94

(1H, s), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 40**

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

Se disolvió 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1.06 g) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (1.52 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió fluoruro de 6-cloropiridazin-3-sulfonilo (1.28 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió hidracina (1.60 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 5.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1)

para dar el compuesto del título (rendimiento 613 mg, rendimiento 24% (que contiene impurezas)).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.34-1.39 (3H, m), 4.29-4.36 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.24-7.51 (5H, m), 8.20 (1H, s), 9.28-9.30 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 41**

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

Se lavó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.1 g) con hexano y se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml). Una solución (10 ml) de 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5.0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió a la suspensión a 0°C. Tras agitar durante a 0°C durante 30 min, se añadió una solución de cloruro de bencensulfonilo (3.3 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 8.5 g, 99%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.83 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.96-7.99 (2H, m),

8.08 (1H, d, J=2.1 Hz).

**Ejemplo de referencia 42**

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

Se lavó hidruro de sodio (60% en aceite, 202 mg) con hexano y se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Una solución (10 ml) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1.0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a -78°C. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo (10 ml) de cloruro de bencensulfonilo (0.71 ml) en N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 1.13 g, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.11 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.45-7.70 (3H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.06 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 43**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 41 y usando 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de

etilo (8.81 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 2.58 g) y cloruro de bencensulfonilo (7.8 ml), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 14.3 g, 85%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.62 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 44**

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

Se disolvió 5-bromo-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2.26 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 1.16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (5.90 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió clorhidrato de cloruro de 3-piridinsulfonilo (3.13 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del

título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 2.31 g, 64%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.24-1.34 (3H, m), 2.94 (3H, s), 4.23-4.30 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.51-7.55 (1H, m), 8.17-8.21 (1H, m), 8.88-8.91 (1H, m), 9.14 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 45**

2-Metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una suspensión de 5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2.26 g), ácido fenilborónico (1.54 g), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (211 mg) y carbonato de sodio (1.91 g) en 1,2-dimetoxietano (20 ml)-agua (10 ml) se agitó a 80°C durante 40 min. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→6:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2.39 g, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.30-1.34 (3H, m), 2.92 (3H, s), 4.23-4.30 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.23-7.39 (4H, m), 7.50-7.68 (2H, m), 8.22-8.25 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 8.75-8.77 (1H,

m).

**Ejemplo de referencia 46**

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

Una solución (80 ml) de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (7.1 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C, se añadió a 1.5 moles/l de solución (42 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno gota a gota durante 30 min y la mezcla también se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó 1 moles/l de ácido clorhídrico (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 7.1 g, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.62 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 6.33-6.34 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.93-7.97 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 47**

[2-Metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 13 y usando 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (8.05 g) y 1.5 moles/l de solución toluénica de hidruro de diisobutilaluminio (55 ml),

se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 6.61 g, 96%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.37 (1H, brs), 2.29 (3H, s), 4.42 (2H, brs), 6.29 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.78-7.81 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 48**

5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (80 ml) de [5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (7.1 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (0.63 g), N-óxido de N-metilmorfolina hidratado (4.2 g) y polvo de tamices moleculares 4A (3.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 4.6 g, 71%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.77 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 49**

5-Bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

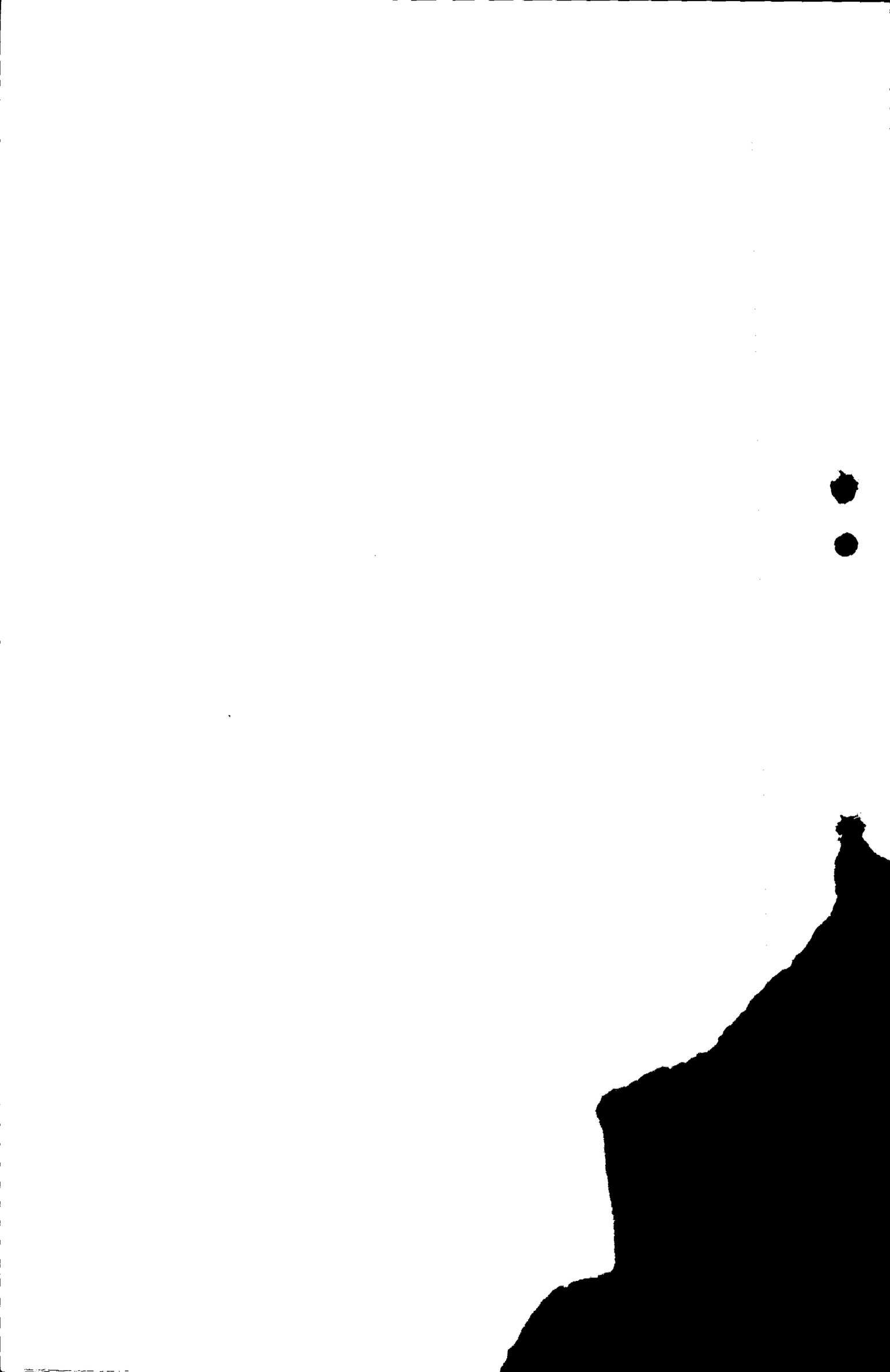
Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 17 y usando 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1.78 g, 54%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.14 (3H, s), 7.50-7.62 (3H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.04 (1H, s), 9.77 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 50**

4-Metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una suspensión de 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.78 g), ácido fenilborónico (1.37 g), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (0.19 g) y carbonato de sodio (1.72 g) en 1,2-dimetoxietano (30 ml)-agua (10 ml) se agitó a 100°C durante 1 h. Se añadieron 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→1:1) y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido



(rendimiento 815 mg, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.47 (3H, s), 7.34-7.48 (6H, m), 8.58 (1H, br), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 51**

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

A una mezcla de [2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (6.35 g), dimetilsulfóxido (50 ml) y trietilamina (25 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (4.57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar un compuesto blanco del título (rendimiento 5.27 g, 84%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.62 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 9.89 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 52**

2-Metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (4.59 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y

metanol (5 ml) se añadieron 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (2.5 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 1.06 g, 54%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.56 (3H, s), 6.58-6.59 (1H, m), 6.65-6.67 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 9.89 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 53**

2-Metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 44 y usando 2-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.10 g), hidruro de sodio (60% en aceite, 1.20 g), 15-corona-5 (6.0 ml) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (3.22 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 1.10 g, 44%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.66 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 8.09-8.13 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m), 9.10-9.11 (1H, m), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 54**

5-Bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (974 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1.17 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 675 mg, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.89 (3H, s), 6.18 (1H, s), 7.53-7.57 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.91-8.93 (1H, m), 9.17-9.18 (1H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 55**

5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, se disolvió 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (342 mg) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 240 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Tras

agitar a la misma temperatura durante 15 min, se añadió 15-corona-5 (1.21 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se agregó clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (642 mg) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 470 mg, 75%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.25-7.37 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49-8.50 (1H, m), 8.74-8.76 (1H, m), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 56**

1-[(6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, se disolvió 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 200 mg) a temperatura ambiente mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, se añadió 15-

corona-5 (1.01 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió cloruro de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonilo (623 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 59 mg, 17%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.95 (3H, s), 6.59-6.62 (2H, m), 7.19-7.44 (6H, m), 8.08-8.10 (2H, m), 9.88 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 57**

1-(6-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, se disolvió 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (514 mg) en tetrahidrofurano absoluto (15 ml) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 180 mg) a temperatura ambiente mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, se añadió 15-corona-5 (0.90 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se agregó cloruro de 6-cloropiridin-3-ilsulfonilo (827 mg) y la mezcla también se

agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 762 mg, 73%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.62 (1H, s), 7.19-7.49 (7H, m), 8.09 (1H, s), 8.24-8.26 (1H, m), 8.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 58**

1-(2-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 55 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (514 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 180 mg), 15-corona-5 (0.90 ml) y cloruro de 2-cloro-3-piridinsulfonilo (716 mg), se obtuvo el compuesto del título como una forma amorfa (rendimiento 716 mg, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.64 (1H, s), 6.70-6.90 (1H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.44-8.46 (1H, m), 9.94 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 59**

1-(2-Cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 55 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (342 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 120 mg), 15-corona-5 (0.60 ml) y cloruro de 2-cloro-5-pirimidinsulfonilo (554 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 390 mg, 56%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.68 (1H, s), 7.22-7.26 (2H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (2H, s), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 60**

1-[(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 55 y usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.30 ml) y cloruro de 6-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (270 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 244 mg, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.27 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.20-7.26 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, m), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 61**

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

Una solución (15 ml) de 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (980 mg) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C, se añadió a 1.5 moles/l de solución (5.3 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno gota a gota durante 10 min y la mezcla se calentó hasta 0°C durante 2 h. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetonitrilo (25 ml), se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (93 mg), N-óxido de N-metilmorfolina hidratado (466 mg) y polvo de tamices moleculares 4A (500 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se agregó acetato de etilo (30 ml) al residuo. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color

amarillo (rendimiento 235 mg, 27%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.93 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.18-7.42 (6H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.77-8.79 (1H, m), 10.03 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 62**

1-[(2-Metil-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 1-[(2-metil-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (280 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) hasta -78°C, se añadió a 1.5 moles/l de solución (3.0 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno mientras se agitaba. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se dejó calentar hasta -40°C durante 30 min. Se añadió agua (50 ml) y tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, la mezcla se dejó calentar hasta 0°C durante 10 min. Se agregó acetato de etilo (30 ml) y tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtró una mezcla tipo gel a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 3.0 g) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 150 mg, 61%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.78 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.36-7.51 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.40 (2H, s), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 63**

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

A una solución de (96 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (475 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 503 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó 15-corona-5 (2.77 g) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (1.35 g) y la mezcla también se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-

acetato de etilo = 7:3→2:3) y se cristalizó en éter diisopropílico-acetato de etilo (4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 680 mg, 82%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.58-8.59 (1H, m), 8.81-8.83 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 64**

1-(Piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (36 ml) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (240 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 201 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 15-corona-5 (1.11 g) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (537 mg) y la mezcla también se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:3) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el

compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 380 mg, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.61-7.69 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.81 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 65**

4-Metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se disolvió 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (0.30 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió clorhidrato de cloruro de 3-piridinsulfonilo (231 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 172 mg, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.03 (3H, s), 7.01-7.04 (2H, m),

7.26-7.55 (5H, m), 8.07 (1H, s), 8.47 (1H, m), 8.75-8.78 (1H, m), 9.97 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 66**

4-Metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.30 ml) y cloruro de 2-piridinsulfonilo (231 mg) en lugar de clorhidrato de cloruro de 3-piridinsulfonilo, se obtuvo el compuesto del título como una forma amorfa (rendimiento 262 mg, 80%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.03 (3H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.21-7.49 (5H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.64-8.65 (1H, m), 9.98 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 67**

1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.30 ml) y cloruro de (1.2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonilo (253 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 294 mg, 86%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.05 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 8.08 (1H, s), 9.93 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 68**

1-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.30 ml) y cloruro de (5-cloro-1.3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonilo (298 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 379 mg, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.74 (3H, s), 2.04 (3H, s), 3.69 (3H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 8.09 (1H, s), 9.96 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 69**

1-[(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción en condiciones similares a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (185 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.30 ml) y cloruro de (2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonilo (275 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 27.8

mg, 8%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 8.02 (1H, s), 9.96 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 70**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído (301 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 179 mg), 15-corona-5 (0.88 ml) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (476 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 440 mg, 87%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.02 (3H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.13-7.24 (2H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.54-8.55 (1H, m), 8.80-8.82 (1H, m), 9.98 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 71**

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

A una solución de (60 ml) de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (3.5 g) en metanol se añadieron cloruro de metilamonio (7.5 g) y cianoborohidruro de sodio (2.4 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 4.4 g, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.47 (3H, s), 2.98 (1H, brs), 3.66 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51-7.57 (3H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.93-7.97 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 72**

{[5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

A una solución de 1-[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (4.4 g) en acetato de etilo (60 ml) se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (2.8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 3.4 g, 73%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.48 (9H, s), 2.79 (3H, brs), 4.17 (2H, brs), 6.24 (1H, brs), 7.35 (1H, brs), 7.51-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.90-7.94 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 73**

[(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió {[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (1.0 g) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (5 ml) y se añadieron 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (1.5 ml) gota a gota a no más de 10°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 4 h, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 410 mg, 61%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.48 (9H, s), 2.79 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.09 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 8.07 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 74**

{[5-Bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

A una suspensión (10 ml) de hidruro de sodio (60% en aceite, 204 mg) en tetrahidrofurano se añadió una solución (3 ml) de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de ter-butilo (410 mg) en N,N-dimetilformamida a 0°C y se añadieron 15-corona-5 (938 mg) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (456 mg) a la misma temperatura. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento 522 mg, 85%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.80 (3H, brs), 4.18 (2H, brs), 6.28 (1H, brs), 7.35 (1H, brs), 7.48-7.52 (1H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.85-8.88 (1H, m), 9.12-9.13 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 75**

{[1-(2-Cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-

3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió 1-(2-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (443 mg) en tetrahidrofurano absoluto (5 ml), se añadió a 2 moles/l de solución (0.74 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (97 mg) en metanol (2.5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron bicarbonato de di-ter-butilo (1.40 g), carbonato ácido de sodio (0.54 g) y agua (13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 361 mg, 61%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.87 (3H, s), 4.29

(2H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.06-7.33 (5H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 8.38-8.41 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 76**

{[1-(6-Cloro-5-metil-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió 1-[(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (244 mg) en tetrahidrofurano absoluto (6.8 ml), se añadió a 2 moles/l de solución (0.34 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (51 mg) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 min. Se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (654 mg) y se añadieron agua (5 ml) e carbonato ácido de sodio (420 mg) 3 min después. La mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 247 mg, 77%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.82 (3H, s), 4.24-4.28 (2H, m), 6.15 (1H, s), 7.23-7.42 (7H, m),

8.15 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 77**

({[1-(6-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.27 g) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (2.1 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (277 mg) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (3.99 g) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadieron carbonato ácido de sodio (1.53 g) y agua (36 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 544 mg, 32%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.23-7.49 (8H, m), 8.28 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 78**

Metil({[1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)carbamato de ter-butilo

Bajo una atmósfera de argón, se añadió una mezcla de ({[1-(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (100 mg), ácido metilborónico (14 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (25 mg), carbonato de potasio (90 mg) y dioxano (3 ml) se agitó a 80°C durante 24 h. Se añadieron ácido metilborónico (14 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (25 mg) y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. Se agregaron ácido metilborónico (14 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (25 mg), carbonato de potasio (90 mg) y dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 85.8 mg, 36%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.58 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.20-4.23 (2H, m), 6.13 (1H, s), 7.07-7.10 (1H, m), 7.24-7.42 (7H, m), 8.39 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 79**

{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una suspensión de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (232 mg), ácido 3-tienilborónico (138 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (31.3 mg) y carbonato de sodio (175 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (5 ml) a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 189 mg, 81%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, brs), 4.22 (2H, brs), 6.17 (1H, brs), 7.04-7.06 (1H, m), 7.16-7.17 (1H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.71-8.73 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 80**

{[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (195 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 293 mg, 94%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, brs), 4.22 (2H, brs), 6.12 (1H, brs), 7.00-7.06 (2H, m), 7.18-7.31 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m), 8.73-8.75 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 81**

{[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2-metilfenil)borónico (190 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de

sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 210 mg, 68%). Más específicamente, una suspensión de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2-metilfenil)borónico (190 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (7.5 ml) se agitó a 105°C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 210 mg, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 6.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.87-6.89 (1H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 82**

{[5-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo

de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (215 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 216 mg, 67%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 4.25 (2H, brs), 6.05 (1H, br), 6.79-6.91 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 83**

{[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (4-metil-3-tienil)borónico (198 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 200 mg, 64%). Más específicamente, una suspensión de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (4-metil-3-tienil)borónico (198 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (7.5 ml)

se agitó a 105°C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 200 mg, 64%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.83 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 6.10 (1H, br), 6.90 (1H, br), 7.02-7.03 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 84**

{[5-(3-Cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (3-cianofenil)borónico (205 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 298 mg, 94%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, brs), 4.22

(2H, brs), 6.21 (1H, br), 7.31-7.35 (2H, m), 7.46-7.69 (6H, m), 8.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.76-8.78 (1H, m)

**Ejemplo de referencia 85**

{[5-(2-Clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2-clorofenil)borónico (218 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color azul pálido (rendimiento 171 mg, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.84 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 6.20 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.26-7.36 (6H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.75-8.79 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 86**

{[5-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (198 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 113 mg, 50%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, brs), 4.30 (2H, brs), 6.49 (1H, br), 6.78-6.92 (3H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 8.78 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 87**

{[5-(2,5-Difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2,5-difluorofenil)borónico (220 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 135 mg, 60%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, brs), 4.30 (2H, brs), 6.56 (1H, br), 6.77-6.85 (2H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 8.90 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 88**

{[5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (243 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (220 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de

un aceite incoloro (rendimiento 127 mg, 54%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.55 (1H, br), 6.80 (1H, br), 7.11-7.15 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 8.82 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 89**

{[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 44 y usando {[5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (113 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 51 mg), 15-corona-5 (0.21 ml) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (113 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 110 mg, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, brs), 4.24 (2H, brs), 6.19 (1H, br), 6.77-6.92 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.77-8.79 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 90**

{[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 44 y usando {[5-(2.5-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (135 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 60 mg), 15-corona-5 (0.25

ml) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (135 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 105 mg, 54%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.50 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.24 (1H, br), 6.89-7.13 (4H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.78-8.80 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 91**

{[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 44 y usando {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (127 mg), hidruro de sodio (60% en aceite, 54 mg), 15-corona-5 (0.22 ml) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (120 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 103 mg, 57%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.81 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.21 (1H, brs), 7.08-7.15 (4H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.77-8.79 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 92**

{[5-(3-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo

de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (3-fluorofenil)borónico (195 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 280 mg, 90%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, brs), 4.22 (2H, brs), 6.16 (1H, brs), 6.93-7.11 (3H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.73-8.75 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 93**

{[5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió 5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (565 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), se añadió una solución al 40% (1.5 ml) de metilamina metanol a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (130 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (6 ml), se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (0.45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 moles/l de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla también se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar una mezcla del compuesto del título y 5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído. La mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (4 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de borohidruro de sodio (131 mg) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (6 ml), se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (0.45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 384 mg, 50%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.71 (3H, brs), 4.15 (2H, brs), 6.24 (1H, brs), 7.47-7.52 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 9.07-9.08 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 94**

2-Bromo-1-(2.6-difluorofenil)etanona

A una solución de 1-(2.6-difluorofenil)etanona (10.0 g) en éter dietílico (50 ml) se añadió cloruro de aluminio anhidro (86 mg) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó bromo (3.3 ml) gota a gota a 10-15°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 15.2 g, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 4.37 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 95**

2-Ciano-4-(2,6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo

A una solución de cianoacetato de etilo (7.24 g) y diisopropiletilamina (19.9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(2.6-difluorofenil)etanona (15.16 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a 10-15°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, 1 moles/l de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→3:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido (rendimiento 13.8 g, 81%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.44-3.53 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.31 (2H, q,

J=7.1 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 96**

2-Ciano-4-(4-ciclohexilfenil)-4-oxobutanoato de metilo

4-Ciclohexilacetofenona (10.0 g) se disolvió en cloroformo (30 ml) y se añadieron éter dietílico (30 ml) y bromo (8.70 g) lentamente gota a gota. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(5-ciclohexilpiridin-2-il)etanona cruda (15.8 g) en forma de un aceite. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de cianoacetato de metilo (4.95 g), diisopropiletilamina (16.2 g) y tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 12.1 g, 82%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.20-1.51 (5H, m), 1.70-1.90 (5H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.47-3.73 (1H, m), 3.58-3.88 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz).

**Ejemplo de referencia 97**

2-Cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una solución (14 ml) de 2-ciano-4-(2.6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (13.83 g) en acetato de etilo se añadió gota a gota a 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (100 ml) a 10-15°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→8:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento 10.0 g, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.34 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 9.20 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 98**

2-Cloro-5-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Se añadió solución de cloruro ácido al 14% - 1,4-dioxano (50 ml) a 2-ciano-4-(4-ciclohexilfenil)-4-oxobutanoato de metilo (12.1 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 8 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico y se recogió por filtración para dar una mezcla de prácticamente 1:1 (3.41 g) del compuesto del título y 2-amino-5-(4-ciclohexilfenil)-3-furoato de metilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 0.64 g, 5%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.22-1.48 (5H, m), 1.71-1.91 (5H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.81 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.67 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 99**

2-Cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4.66 g) sintetizada a partir de cianoacetato de metilo y bromuro de fenacilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 95 y el Ejemplo de referencia 97 en acetonitrilo (200 ml) se añadió triflato de 2,6-dicloro-N-fluoropiridinio (6.26 g) durante 10 min bajo

763
793
794

enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h y a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 815 mg, 16%). Más específicamente, a una solución de cianoacetato de metilo (41 g) y diisopropiletilamina (117 g) en tetrahidrofurano (2600 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de fenacilo (75 g) en tetrahidrofurano (370 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con 1 moles/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico para dar 2-ciano-4-fenil-4-oxobutanoato de metilo en forma de un aceite marrón (rendimiento 77.4 g, 95%). A una solución (125 ml) de 2-ciano-4-(2,6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo (25 g) en acetato de etilo se añadieron

gota a gota 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en forma de cristales incoloros (rendimiento 10.0 g, 37%). El compuesto del título se sintetizó a partir de al 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo así obtenido.

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 3.90 (3H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.29 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 100**

5-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (9.82 g) en etanol (200 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 4.91 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 40°C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el

compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 3.80 g, 24%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.11-7.21 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.54-7.55 (1H, m)9.37 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 101**

5-(4-Ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una solución de una mezcla de prácticamente 1:1 (3.41 g) de 2-cloro-5-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y 2-amino-5-(4-ciclohexilfenil)-3-furoato de metilo en metanol (30 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.34 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 1.25 g, 41%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.19-1.50 (5H, m), 1.73-1.93 (5H, m), 2.43-2.57 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J=3.0, 1.7 Hz), 8.73 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 102**

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

Se suspendieron 2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0.92 mg), paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 0.20 g) y trietilamina (0.56 ml) en metanol (30 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el material insoluble se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 0.69 g, 87%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.87 (3H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 8.32 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 103**

[5-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Una solución (35 ml) de 5-(2.6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (3.35 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -50°C y se añadieron 1.5 moles/l de solución (30 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno gota a gota en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadieron celite y sulfato de magnesio anhidro y la mezcla también se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 2.70 g, 97%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (1H, br), 4.64 (2H, s), 6.88-7.02 (4H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 9.07 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 104**

[5-(4-Ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-il]metanol

A una solución de 5-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3.0 g) en tetrahidrofurano absoluto (40 ml) se añadieron gota a gota 1.5 moles/l de solución (21.0 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a -78°C. La mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 moles/l de ácido clorhídrico y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 1.07 g, 40%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.16-1.50 (5H, m), 1.69-1.93 (5H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.45-6.51 (1H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.30 (1H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 105**

5-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (26 ml) de [5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metanol (2.56 g) en acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (430 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (2.15 g) y polvo de tamices moleculares 4A (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 1.94 g, 77%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.97-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.56-7.58 (1H, m), 9.55 (1H, br), 9.88 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 106**

5-(4-Ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (35 ml) de [5-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-il]metanol (1.00 g) en

acetonitrilo se añadieron perrutenato de tetra-n-propilamonio (115 mg), N-óxido de N-metilmorfolina (0.60 g) y polvo de tamices moleculares 4A (1.15 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y la mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 0.53 g, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 1.17-1.49 (5H, m), 1.70-1.95 (5H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 9.82 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 107**

1H-Pirrol-3-carbaldehído

A una suspensión de hidruro de sodio (13.7 g) en tetrahidrofurano (450 ml) se añadió gota a gota pirrol (17.4 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h y se añadió cloruro de triisopropilsililo (50.0 g) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla también se agitó a menos de 10°C durante 1.5 h, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida. Una solución del residuo (57.7 g) en diclorometano (30 ml) se añadió enseguida a una suspensión de cloruro de (clorometilen)dimetilamonio (36.5 g) en diclorometano (500 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se enfrió hasta 0°C. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se disolvió en agua (50 ml), se añadió 1 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (500 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales de color marrón pálido (rendimiento 9.4 g, 38%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.68-6.70 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, m), 9.82 (1H, s)

**Ejemplo de referencia 108**

2-Cloro-2,2-difluoro-1-(2-metilfenil)etanona

Se suspendió magnesio (copo, 6.2 g) en éter dietílico (10 ml) y se añadieron lentamente gota a gota yodo (pequeña cantidad) y una solución de 2-bromotolueno (43.26 g) en éter dietílico (100 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de ácido clorodifluoroacético (10.0 g) en éter dietílico (100 ml) a -10°C y la mezcla se agitó a 0°C

durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida (punto de ebullición: 81-82°C/12-13 mmHg) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 4.9 g, 31%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.54 (3H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.89-7.92 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 109**

2,2-Difluoro-2-yodo-1-(2-metilfenil)etanona

A una suspensión de zinc (1.6 g) en acetonitrilo (40 ml) se añadieron cloruro de trimetilsililo (3.1 ml) y 2-cloro-2,2-difluoro-1-(2-metilfenil)etanona (4.0 g) y la mezcla se agitó a 55°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió yodo (3.5 g) y la mezcla también se agitó durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con solución acuosa de sulfito ácido de sodio, solución acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano) para dar el compuesto del título en forma de un

aceite de color amarillo (rendimiento 2.6 g, 46%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.51 (3H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 110**

2,2-Difluoro-4-yodo-1-(2-metilfenil)-4-trimetilsililbutan-1-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.52 g) y viniltrimetilsilano (1.9 ml) se añadió 2,2-difluoro-2-yodo-1-(2-metilfenil)etanona (2.6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter dietílico a la mezcla de reacción, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2.6 g, 74%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 0.21 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.70-2.89 (2H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.89-7.92 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 111**

3-Fluoro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrol

A una solución de (20 ml) de 2,2-difluoro-4-yodo-1-(2-metilfenil)-4-trimetilsililbutan-1-ona (2.5 g) en tetrahidrofurano se añadió solución acuosa al 28% de amoníaco (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14

h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y agua (8 ml) y se añadió fluoruro de potasio (0.75 g). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 0.87 g, 78%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.39 (3H, d, J=1.5 Hz), 6.06-6.08 (1H, m), 6.60-6.63 (1H, m), 7.19-7.33 (4H, m), 7.71 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 112**

5-Bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una solución de 1H-pirrol-3-carbaldehído (19.1 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se enfrió hasta -70°C y se añadió una solución de N-bromosuccinimida (35.8 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) gota a gota. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 h, la temperatura de la mezcla se elevó hasta -10°C durante 2 h y luego se agitó durante 30 min. Se

añadió agua helada a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos en forma de un residuo se lavaron con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 17.7 g, 51%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.65-6.66 (1H, m), 7.37-7.38 (1H, m), 8.80 (1H, br), 9.70 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 113**

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

Se suspendieron 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg), ácido 2-metilfenilborónico (94 mg) y carbonato de sodio (146 mg) en un solvente mixto de 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se desgasificó de modo suficiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (33 mg) y la mezcla también se desgasificó y se calentó a reflujo a 105°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 72 mg, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.44 (3H, s), 6.75-6.77 (1H, m), 7.23-7.36 (4H, m), 7.50-7.51 (1H, m), 8.75 (1H, br), 9.85 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 114**

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

A una solución de (15 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.0 g) en N,N-dimetilformamida se añadió N-clorosuccinimida (0.71 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento 0.55 g, 46%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.15-7.40 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 9.24 (1H, br), 9.96 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 115**

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

A una solución de (60 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (3.1 g) en tetrahidrofurano se añadió

triflato de 2,6-dicloro-N-fluoropiridinio (5.6 g) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0.43 g, 13%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.11-7.30 (4H, m), 7.80-7.87 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 9.88 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 116**

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

Se lavó hidruro de sodio (0.40 g) dos veces con hexano y se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución de 3-fluoro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrol (0.86 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una solución (2 ml) de trifluoroacetato de triisopropilsililo (2.7 ml) en tetrahidrofurano se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de

carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y acetonitrilo (2 ml), se añadió cloruro de (clorometilen)dimetilamonio (1.6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió 1 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 0.48 g, 48%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.38 (3H, s), 7.23-7.32 (5H, m), 8.38 (1H, brs), 9.87 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 117**

5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

Se añadió 2-hidroxi-3-(trifluorometil)piridina (3.0 g) al ácido sulfúrico concentrado (18 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Se añadió ácido nítrico fumante (90-95%, 7 ml) gota a

gota durante 5 min y la mezcla se dejó volver a temperatura ambiente durante 2 h, se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El precipitado se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 2.7 g, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 8.65-8.67 (1H, m), 8.80-8.81 (1H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 118**

2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2.65 g), pentacloruro de fósforo (3.17 g) y oxicloruro de fósforo (1.5 ml) se agitó a 90°C durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 2.21 g, 77%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 8.79-8.81 (1H, m), 9.40-9.41 (1H,

m).

**Ejemplo de referencia 119**

6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

Se añadieron hierro reducido (1.3 g) y cloruro de amonio (2.1 g) al agua (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó una solución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (1.8 g) en metanol (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió hierro reducido (2.3 g) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 1.0 g, 65%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.29 (1H, m), 7.99 (1H, m), 2H no detectado.

**Ejemplo de referencia 120**

Cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (4 ml) gota a gota durante 20 min al agua (27 ml). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Por separado, se añadió 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (1.14 g) a ácido clorhídrico concentrado (9 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo y también se añadió ácido clorhídrico (9 ml). Una solución de nitrito de sodio (0.44 g) en agua (6 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5°C a la solución antes mencionada que contenía dióxido de azufre con cloruro cuproso (15 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla también se agitó durante 30 min y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→9:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento 437 mg, 27%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 8.58 (1H, m), 9.18 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 121**

Cloruro de 6-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo

Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tionilo (4 ml) gota a gota al agua (24 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para dar una solución que contenía dióxido de azufre. Por separado, al ácido clorhídrico concentrado (6 ml) se añadió 5-amino-2-cloro-6-metilpiridina (1.0 g) con agitación bajo enfriamiento

con hielo y una solución de nitrito de sodio (0.5 g) en agua (2 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a 5°C a la solución antes mencionada que contenía dióxido de azufre con cloruro cuproso (10 mg). Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla también se agitó durante 30 min y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 1.1 g, 67%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J=8.7, 0.9 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4 Hz).

**Ejemplo de referencia 122**

1-[(5-Bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 40 y usando cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (3.49 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 1.63 g, 38%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.39 (3H, m), 4.29-4.37 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.18-7.20 (2H, m), 7.35-7.51 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.78 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 123**

5-Fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo

de referencia 40 y usando cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (413 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 191 mg, 35%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, dd, J=14.4, 7.2 Hz), 6.61 (1H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.98 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 124**

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

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 40 y usando cloruro de 6-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (543 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (rendimiento 135 mg, 18%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.40 (3H, m), 2.47 (3H, s), 4.33 (2H, dd, J=14.1, 6.9 Hz), 6.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.82-7.49 (7H, m), 8.21 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz).

**Ejemplo de referencia 125**

4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 36 y usando 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (172 mg), se obtuvo el compuesto del

título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 206 mg, 73%). Más específicamente, a una solución de 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (172 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 94 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (0.48 ml) y la mezcla también se agitó durante 15 min. Se añadió clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (219 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 206 mg, 73%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.89 (3H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.55 (5H, m), 7.95 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.50-8.51 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 126**

1-[(5-Bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 62 y usando 1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1.63 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo pálido (rendimiento 1.18 g, 80%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.63 (1H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.79-8.80 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 127**

5-Fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 62 y usando 5-fenil-1-{[(5-trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (190 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 138 mg, 83%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.64 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.63-7.64 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.00 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 128**

1-[(2-Metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 62 y usando 1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (364 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado (rendimiento 182 mg, 57%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.47 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=1.8

Hz), 6.83-6.90 (1H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 7.16-7.31 (3H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.52-8.54 (1H, m), 9.93 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 129**

4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (200 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadieron 1.5 moles/l de solución (1.85 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno con agitación. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se elevó hasta 0°C durante 1.5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Tras agitar, se agregó acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite

se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 123 mg, 67%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.57 (5H, m), 7.96 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.50-8.51 (1H, m), 8.76-8.80 (1H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 130**

5-(2,6-Difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (420 mg) en tetrahidrofurano (42 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 244 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó 15-corona-5 (1.34 g) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió clorhidrato de cloruro de 3-piridilsulfonilo (565 mg) y la mezcla también se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del

título en forma de cristales incoloros (rendimiento 590 mg, 84%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.76 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.65-8.66 (1H, m), 8.85-8.87 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 131**

5-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 68 mg) a una solución de 5-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.17 g) en tetrahidrofurano (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min, se agregó cloruro de 3-piridinsulfonilo (0.19 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:2→2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 0.26 g, 97%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.21-1.53 (5H, m), 1.73-1.98 (5H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.13-7.29 (3H, m), 7.48 (1H, ddd, J=8.3, 2.0, 1.9 Hz),

8.11 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 9.89 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 132**

1-[(6-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (893 mg) y cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (1.30 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo pálido (rendimiento 1.14 g, 66%). Más específicamente, se disolvió 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (893 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 15-corona-5 (1.1 ml) y la mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se agregó cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (1.30 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:2) para dar el compuesto del título as un sólido de color rojo pálido (rendimiento 1.14 g, 66%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 133**

5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (365 mg), ácido metilborónico (90 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (116 mg), carbonato de potasio (691 mg) y 1,4-dioxano (25 ml) a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento 134 mg, 39%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.64 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.04 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.7, 3.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.89 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 134**

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

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (190 mg) y cloruro de piridin-2-sulfonilo (231 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo pálido (rendimiento 183 mg, 55%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.97 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.07-7.10 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.67 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 135**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 65 y usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (189 mg) y cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (217 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (rendimiento 217 mg, 65%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 3.85 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.86 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 136**

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

A una solución de 5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (371 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 288 mg) y 15-corona-5 (1.32 g) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 min, una suspensión de clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (642 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió a la misma temperatura. Tras agitar durante 15 min, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→3:1) para dar el compuesto del título as un aceite de color rojo (rendimiento 521 mg, 80%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.82 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.87-6.90 (1H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.52-8.53 (1H, m), 8.80-8.82 (1H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 137**

4-Cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite,

216 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadieron una solución de 4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (335 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), 15-corona-5 (991 mg) y clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (482 mg) a 10°C o menos. Tras agitar durante 15 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento 429 mg, 78%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.02-7.08 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.54-8.55 (1H, m), 8.83-8.86 (1H, m), 9.97 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 138**

4-Fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se lavó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.25 g) dos veces con hexano y se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución (5 ml) de 4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.43 g) en tetrahidrofurano se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregaron 15-corona-5 (1.3 ml) y clorhidrato de

cloruro de 3-piridinsulfonilo (0.68 g) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento 0.55 g, 76%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.02-7.08 (1H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.55-8.56 (1H, m), 8.83-8.85 (1H, m), 9.93 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 139**

4-Fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se lavó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.11 g) dos veces con hexano y se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución (5 ml) de 4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.45 g) en tetrahidrofurano se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Una solución (2 ml) de 15-corona-5 (0.56 ml) y cloruro de 3-piridinsulfonilo (0.44 g) en tetrahidrofurano se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30

min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento 0.59 g, 77%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.77 (3H, s), 7.02-7.04 (1H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.49-8.50 (1H, m), 8.81-8.83 (1H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 140**

2-Cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (250 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1.06 g) y la mezcla se agitó durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 160 mg, 58%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.74 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.42-7.56 (2H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.91 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 141**

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

A una solución de 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (331 mg) en N,N-dimetilformamida (33 ml) se añadió N-clorosuccinimida (268 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 250 mg, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.65 (1H, s), 7.13-7.35 (3H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 8.09-8.13 (1H, m), 8.90-9.03 (2H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 142**

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

Se disolvió 1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.18 g) en tetrahidrofurano absoluto (15 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (4.6 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (341 mg) en metanol (6 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (3.87 g) y se agregaron agua (15 ml) e carbonato ácido de sodio (1.26 g) 5 min más tarde. La mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) y se recolectaron las fracciones que mostraban valores de Rf de 0.63, 0.30 y 0.075 (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) por análisis de TLC y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 3.0 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 733 mg, 48%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, m), 6.16 (1H, s), 7.21-7.56 (7H, m), 8.44 (1H, s), 8.76 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 143**

{[5-(2,4-Dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (300 mg), ácido (2,4-dimetilfenil)borónico (209 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg) y carbonato de sodio (222 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 177 mg, 56%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 1.89 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.83 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 6.03-6.04 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 7.00 (1H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.56-8.57 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 144**

{[5-(2-Formilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg) en tolueno (10 ml) y la mezcla se desgasificó de manera suficiente. Se agregaron diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (66 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (37 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min con ventilación y se añadieron 2 moles/l de solución acuosa de carbonato de sodio (1.2 ml) y ácido (2-formilfenil)borónico (180 mg). Tras agitar luego a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se calentó hasta 120°C durante 1 h y también se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 218 mg, 48%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.86 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 6.23 (1H, brs), 7.09-7.11 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.96-7.99 (1H,

m), 8.49-8.50 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m), 9.61-9.62 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 145**

{[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

Una mezcla de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido 4-(metansulfonil)fenilborónico (300 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (115 mg), carbonato de sodio (320 mg), 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1→1:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 275 mg, 64%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.26 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.26-7.37 (2H, m), 7.44-7.71 (3H, m), 7.93 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.76 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 146**

({5-[2-(Hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió {[5-(2-formilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (218 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadieron borohidruro de sodio (24 mg) y metanol (1 ml) a 0°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 132 mg, 60%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.10-2.15 (1H, m), 2.85 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 4.30-4.38 (2H, m), 6.12 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.69-6.72 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.76-8.78 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 147**

5-Mesitil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.87 g), ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (3.28 g), carbonato de cesio (13.0 g), tri-ter-butilfosfina (0.10 g),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.23 g) y mesitileno (200 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título como una forma amorfa marrón (rendimiento 0.30 g, 28%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.11 (6H, s), 2.32 (3H, s), 6.51-6.52 (1H, m), 6.93 (2H, s), 7.47-7.49 (1H, m), 9.82 (1H, s), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 148**

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

Se suspendieron 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (174 mg), ácido [2-(metiltio)fenil]borónico (202 mg) y carbonato de sodio (254 mg) en un solvente mixto de 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se desgasificó de modo suficiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (58 mg) y la mezcla también se desgasificó y se agitó a 105°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El

232

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→4:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento 150 mg, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.38 (3H, s), 6.94-6.95 (1H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 9.85 (1H, s), 9.95 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 149**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 148 y usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (870 mg), ácido (2-bromofenil)borónico (1.20 g), carbonato de sodio (1.27 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (289 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 396 mg, 32%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.94-6.95 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 9.28 (1H, br), 9.85 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 150**

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

A una solución de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (200 mg) en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (238 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a

la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rosado pálido (rendimiento 160 mg, 75%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.64 (3H, s), 7.04-7.06 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.57-7.64 (2H, m), 7.72-7.82 (2H, m), 9.86 (1H, s), 12.35 (1H, br).

**Ejemplo de referencia 151**

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

A una solución de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg) en acetato de etilo (5 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (318 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:3) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento 88.9 mg, 78%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.77 (3H, s), 6.94-6.96 (1H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 9.88 (1H, s), 10.60 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 152**

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

Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (2.0 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml), N-yodosuccinimida (2.38 g) y la mezcla se agitó a durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa al 3% de hidrógeno-sulfato de potasio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido (rendimiento 450 mg, 14%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.16-7.30 (2H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 9.24 (1H, br), 9.81 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 153**

5-Mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 5-mesitil-1H-pirrol-3-

carbaldehído (0.36 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0.14 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se añadió una solución de 15-corona-5 (0.75 g) en tetrahidrofurano (3 ml) y, tras agitar durante 5 min, se agregó cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (0.45 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1→2:1) para dar el compuesto del título como una forma amorfa de color marrón pálido (rendimiento 0.38 g, 62%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.63 (6H, s), 2.35 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.83 (2H, s), 7.26-7.35 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J=1.5, 0.9 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, dd, J=4.5, 1.5 Hz), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 154**

5-[2-(Metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron una

solución de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (150 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), 15-corona-5 (182 mg) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (135 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 170 mg, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.05 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.97-6.99 (1H, m), 7.17-7.31 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.45-8.46 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 155**

5-(2-Bromofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 154 y usando hidruro de sodio (60% en aceite, 91.0 mg), 5-(2-bromofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (396 mg), 15-corona-5 (418 mg) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (309 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 560 mg, 91%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.66 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.31-7.40

(4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.82-8.84 (1H, m), 9.92 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 156**

5-[2-(Metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 154 y usando hidruro de sodio (60% en aceite, 40 mg), 5-[2-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (88.9 mg), 15-corona-5 (94.4 mg) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (69.7 mg), se obtuvo el compuesto del título como una forma amorfa incolora (rendimiento 72.0 mg, 52%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.87 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.37-7.48 (2H, m), 7.72-7.76 (3H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.81-8.83 (1H, m), 9.89 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 157**

2-[4-Formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]benzonitrilo

Una suspensión de 5-(2-bromofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (102 mg), cianuro de zinc (61.0 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (60.0 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó (100 W, 4 min 30 seg) usando un reactor para síntesis químicas enfocado con microondas fabricado por CEM, se añadió agua a la mezcla de

reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 97.4 mg, 63%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.58-7.78 (4H, m), 8.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.84-8.86 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 158**

5-(2-Fluorofenil)-4-yodo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (42 ml) de 5-(2-fluorofenil)-4-yodo-1H-pirrol-3-carbaldehído (400 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 102 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó 15-corona-5 (560 mg) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (340 mg) y la mezcla también se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo =

3:2→1:1) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 540 mg, 93%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.01-7.07 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.54-8.54 (1H, m), 8.85 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 9.85 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 159**

5-(2,6-Dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.87 g), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (4.50 g), carbonato de cesio (13.0 g), tri-ter-butilfosfina (0.10 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.23 g) y mesitileno (200 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:1) para dar un aceite marrón (0.48 g). A una solución del aceite en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0.19 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se añadió una solución de 15-corona-5 (1.06 g) en

tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (0.64 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido (rendimiento 0.42 g, 25%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.66 (6H, s), 6.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.70 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.81-8.83 (1H, m), 9.91 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 160**

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

Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (330 mg) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadió N-bromosuccinimida (356 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 7:3) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 270 mg, 66%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.70 (1H, s), 7.12-7.26 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.89 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 9.01-9.02 (1H, m), 9.86 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 161**

2-(2-Fluorofenil)-4-formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se mezclaron 5-(2-fluorofenil)-4-yodo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (489 mg), cianuro de cobre (I) (480 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (49 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (89 mg) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado obtenido se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:3→3:7) para dar el compuesto del título

en forma de un aceite incoloro (rendimiento 380 mg, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.06-7.12 (1H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 9.97 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 162**

5-(2-Fluorofenil)-3-formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se mezclaron 2-bromo-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin--ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (340 mg), cianuro de cobre (I) (400 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (70 mg) en 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado obtenido se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:2) y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 169 mg, 57%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.72 (1H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.82

(1H, d, J=2.4 Hz), 8.92 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 10.09 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 163**

({5-bromo-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

Se lavó hidruro de sodio (60% en aceite, 433 mg) dos veces con hexano y se suspendió en tetrahidrofurano (20 ml). Una solución de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de ter-butilo (2.66 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a la suspensión a 0°C y una solución de 15-corona-5 (2.20 ml) y cloruro de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonilo (2.29 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a la misma temperatura. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 4.02 g, 95%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.79 (3H, brs), 4.01 (3H, s), 4.17 (2H, brs), 6.25 (1H, brs), 6.82 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.94-7.98 (1H, m), 8.77-8.78 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 164**

{[5-(4-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (4-cianofenil)borónico (176 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (57.8 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 382 mg, 84%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.79 (3H, s), 4.21 (2H, brs), 6.23 (1H, brs), 7.28-7.34 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.59-7.66 (3H, m), 8.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.74-8.76 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 165**

{[5-(5-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (5-ciano-2-fluorofenil)borónico (198 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (57.8 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 28.9 mg, 6%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.24

(2H, brs), 6.28 (1H, brs), 7.21 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.81-8.83 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 166**

{[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (2-fluoro-5-metoxifenil)borónico (256 mg), carbonato ácido de sodio (253 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (174 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 475 mg, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=1.1 Hz), 6.69-6.71 (1H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.72-7.36 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.77 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 167**

{[5-(2-fluoro-3-formilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (252 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (173 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 250 mg, 53%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 6.28 (1H, brs), 7.26-7.46 (4H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.77-8.79 (1H, m), 10.30 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 168**

{[5-(3-Acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (3-acetil-2-fluorofenil)borónico (273 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (173 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 443 mg, 91%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.59 (3H, d, J=5.4

Hz), 2.83 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 6.24 (1H, brs), 7.19-7.36 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.76-8.78 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 169**

{[5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Una suspensión de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (221 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (173 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 310 mg, 69%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.29 (1H, brs), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.78-8.80 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 170**

{[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (215 mg), ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico hidratado (120 mg), carbonato ácido de sodio (126 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 60 mg, 27%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.61 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.22-7.26 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.70 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.81 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz).

**Ejemplo de referencia 171**

{[5-(2-Cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico (237 mg), carbonato ácido de sodio (126 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 280 mg, 60%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.30-7.39 (3H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 8.43-8.45 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.80 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 172**

{[5-(6-Cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

**Ejemplo de referencia 173**

{[5-(6'-Cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (237 mg), carbonato ácido de sodio (252 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→3:7) y se recolectaron las fracciones que mostraban un valor de Rf de 0.6 (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título de Ejemplo de referencia 172 en forma de un aceite incoloro (rendimiento 100 mg, 22%). Luego, se recolectaron las fracciones que mostraban un valor de Rf de 0.4 (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título de Ejemplo de referencia 173 en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento 100 mg, 19%).

Ejemplo de referencia 172 $^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H,

s), 2.81 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.23-7.38 (3H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.78 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz).

Ejemplo de referencia 173 $^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.76-7.86 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.77 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 9.04 (1H, d, J=2.3 Hz).

**Ejemplo de referencia 174**

({5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando ({5-bromo-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (463 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (172 mg), carbonato de sodio (260 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (176 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 293 mg, 45%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, brs), 3.97 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.28 (1H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m),

8.22-8.23 (1H, m), 8.26-8.27 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 175**

({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

A una solución de {[5-(2-fluoro-3-formilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (388 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo, borohidruro de sodio (41.3 mg) y metanol (3 ml). Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1→1:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 238 mg, 61%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.24 (2H, brs), 4.65 (2H, brs), 6.19 (1H, brs), 7.15-7.19 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 176**

({5-[2-Fluoro-3-(1-hidroxietil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo

de referencia 175 y usando {[5-(3-acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (443 mg), se obtuvo el compuesto del título como una forma amorfa de color amarillo pálido (rendimiento 318 mg, 71%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 1.50 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.83 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 5.06 (1H, q, J=6.3 Hz), 6.20 (1H, brs), 7.09-7.22 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.75-8.78 (1H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 177**

{[5-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (256 mg), carbonato ácido de sodio (253 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (88 mg) a una mezcla de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 475 mg, aproximadamente 100%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.72-6.79 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.76 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 178**

{[5-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (256 mg), carbonato ácido de sodio (253 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (176 mg) a una mezcla de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 100 mg, 21%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.85 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.17 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.76 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 179**

2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1.3,2-dioxaborolano

Una solución (10 ml) de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (500 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (654 mg), acetato de potasio (660 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen dicloropaladio (73.2 mg) en dimetilformamida se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→8:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 348 mg, 58%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.35 (12H, s), 6.54 (1H, t, J=73.5 Hz), 7.09 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=7.8 Hz).

**Ejemplo de referencia 180**

({5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

Se suspendieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (348 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (174 mg) en dimetoxietano (10 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 550 mg, rendimiento cuantitativo).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.80 (3H, s), 4.21 (2H, brs), 6.13 (1H, brs), 6.57 (1H, t, J=73.2 Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.71-8.73 (1H, m).

227
857

**Ejemplo de referencia 181**

Metil{[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butilo

Se añadieron {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (431 mg), ácido (4-metilpiridin-3-il)borónico (206 mg), carbonato ácido de sodio (253 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→0:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 230 mg, 52%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.85 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.80 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

**Ejemplo de referencia 182**

3-Bromo-2- metilpiridina

Se añadió 2-metilpiridina (46.6 g) gota a gota a cloruro de aluminio (200 g) y la mezcla se agitó a 100°C. A una mezcla se añadió gota a gota bromo (40.0 g) a la misma temperatura durante 1 h y la mezcla también se agitó durante 30 min. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua, se concentró ácido clorhídrico se añadió hasta acidificar la mezcla. La solución obtenida se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se alcalinizó con 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio. Después de extraer con éter dietílico, el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-éter dietílico=10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 5.09 g, 12%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.67 (3H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.40-8.44 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 183**

{[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

A una solución de 3-bromo-2-metilpiridina (504 mg) en éter dietílico (15 ml) se añadieron 1.62 moles/l de solución (2 ml) de n-butil-litio en hexano a -78°C y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A ello se añadió triisopropoxiborano (1.22 ml) a la misma temperatura y la mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió metanol (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron ({5-bromo-1-[(piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (432 mg), carbonato de sodio (1.15 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (174 mg), 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (10 ml) al residuo y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 282 mg, 22%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.85 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 6.14 (1H, brs), 7.10-7.14 (1H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m), 8.60-8.61 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 184**

6-Metilnicotinamida

Una mezcla de 6-metilnicotinato de metilo (13.9 g) y amoníaco acuoso al 28% (140 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento 8.98 g, 72%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.63 (3H, s), 5.60-6.20 (2H, brm), 7.25-7.28 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz).

**Ejemplo de referencia 185**

6-Metilpiridin-3-amina

Se añadió bromo (1.0 ml) a 4 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (60 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió 6-metilnicotinamida (2.4 g) a la solución obtenida durante 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se agitó a 75°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo:THF=2:1. El extracto se lavó con una pequeña cantidad de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. La recristalización del residuo en acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 0.93 g, 49%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.43 (3H, s), 3.54 (2H, brs), 6.89-6.95 (2H, m), 7.99-8.01 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 186**

Cloruro de 6-metilpiridin-3-ilsulfonilo

A una mezcla de 6-metilpiridin-3-amina (449 mg) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (857 mg) en agua (2 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la mezcla se añadió una solución de ácido clorhídrico concentrado (2.5 ml), sulfato de cobre (69 mg) y sulfito ácido de sodio (5.08 g) en agua (8 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 0.12 g, 15%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.73 (3H, s), 7.40-7.43 (1H, m), 8.16-8.20 (1H, m), 9.11-9.12 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 187**

({5-bromo-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

A una solución de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de ter-butilo (207 mg) en

tetrahidrofurano (30 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 31 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Una solución (3 ml) de 15-corona-5 (0.16 ml) y cloruro de 6-metilpiridin-3-ilsulfonilo (117 mg) en tetrahidrofurano se añadió a la misma temperatura. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento 213 mg, 79%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.66 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.17 (2H, brs), 6.26 (1H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 9.01-9.02 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 188**

({5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo

Una suspensión de ({5-bromo-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (206 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (80 mg), carbonato de sodio (119 mg) y

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (2.5 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 105°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 87 mg, 41%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.62 (3H, m), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 7.18-7.27 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.26-8.27 (1H, m), 8.53 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 189**

5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se añadieron 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (3.15 g), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (2.83 g), carbonato ácido de sodio (2.53 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (870 mg) a una mezcla desgasificada de 1,2-dimetoxietano (80 ml) y agua (20 ml) y

la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 2.25 g, 68%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 6.71 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.70-7.76 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.28-8.31 (1H, m), 9.90 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 190**

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

Se disolvió 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (2.25 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se agregó acetato de etilo se añadió al residuo y se recolectaron cristales

insolubles por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales de color marrón pálido (rendimiento 1.03 g, 79%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 6.99 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.12-8.15 (1H, m), 8.27-8.34 (1H, m), 9.77 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 191**

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

Se disolvió 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (610 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió N-clorosuccinimida (641 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 40 min. Tras enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:2→1:1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (rendimiento 320 mg, 44%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 7.49-7.54 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.12-8.19 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 9.80 (1H, s), 12.48 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 192**

4-Cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de (20 ml) de 4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído (270 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 100 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó 15-corona-5 (530 mg) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de 3-piridilsulfonilo (321 mg) y la mezcla también se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:4) y se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 358 mg, 81%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 7.35-7.39 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.39-8.41 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J=2.5 Hz, 0.6 Hz), 8.89 (1H, dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz), 9.97 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 193**

Tributil(2-tienil)estanano

Una solución (10 ml) de 2-bromotiofeno (1.0 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C y se añadieron 1.6 moles/l de solución (4.2 ml) de n-butil-litio en hexano gota a gota. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió cloruro de tributilestaño (2.1 g) gota a gota. Tras agitar luego durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite residual (2.4 g) que contenía el compuesto del título se usó para la siguiente etapa sin purificación.

**Ejemplo de referencia 194**

{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

A una solución de tributil(2-tienil)estanano crudo (1.1 g) y {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg) en tolueno se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (116 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para

dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 315 mg, 73%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.22 (2H, brs), 6.25 (1H, brs), 7.04-7.07 (1H, m), 7.16-7.17 (1H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.36-7.37 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.71-8.73 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 195**

3-Metil-2-(tributilestanil)piridina

Una solución (10 ml) de 2-bromo-3-metilpiridina (1.0 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -70°C y se añadieron 1.6 moles/l de solución (4.0 ml) de n-butil-litio en hexano gota a gota. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, se agregó cloruro de tributilestaño (2.2 g) gota a gota. Tras agitar luego durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 1.75 g, 79%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 0.85-0.95 (9H, m), 1.11-1.17 (6H, m), 1.29-1.37 (6H, m), 1.49-1.57 (6H, m), 2.36 (3H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 8.52-8.54 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 196**

{[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo

Una solución de 3-metil-2-(tributilstannil)piridina (1.0 g), {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (563 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (454 mg) en tolueno se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 30 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 129 mg, 22%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.45 (9H, s), 2.80 (3H, brs), 4.25 (2H, brs), 6.26 (1H, brs), 7.23-7.27 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.99-8.03 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.78-8.80 (1H, m), 8.86-8.87 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 197**

{[5-{2-fluoro-3-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

A una solución (3 ml) de {[5-(2-fluoro-3-formilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (182 mg) en 2-propanol

se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (40 mg) y acetato de sodio (47 mg). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 150 mg, 80%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.76-8.78 (1H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo de referencia 198**

{[5-(3-Ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

A una solución de (5 ml) de {[5-{2-fluoro-3-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (150 mg) en tetrahidrofurano se añadieron trietilamina (93 mg) y cloruro de metansulfonilo (84 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 8 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 8:1→3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 106 mg, 73%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.28 (1H, brs), 7.25-7.40 (3H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.80-8.82 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 199**

{[5-(4-Bromo-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo de referencia 79 y usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (430 mg), ácido (4-bromo-3-tienil)borónico (248 mg), carbonato de sodio (254 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (116 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 470 mg, 92%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.84 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 6.21-6.22 (1H, m), 7.18-7.19 (1H, m), 7.30-7.39 (3H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m), 8.74-8.76 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 200**

{[5-(4-ciano-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

A una solución de (5 ml) de {[5-(4-bromo-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (470 mg) en N,N-dimetilformamida se añadieron cianuro de zinc (215 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (212 mg) y la mezcla se desgasificó de manera suficiente. La mezcla se agitó con calentamiento a 120°C durante 18 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1→2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 297 mg, 71%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, brs), 4.25 (2H, brs), 6.34-6.35 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, br), 7.65-7.68 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.53-8.54 (1H, m), 8.78-8.79 (1H, m).

**Ejemplo 1**

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

5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (230 mg) se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (10 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (1 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (76 mg) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) y luego por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 97:3→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y etanol (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida y se cristalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 85 mg, 29%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.97-4.00 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.14-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 9.08 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 2**

Clorhidrato de 1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se disolvió 1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (59 mg) en tetrahidrofurano absoluto (5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (0.25 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (19 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) para dar una sal libre (48 mg) del compuesto del título. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 39 mg, 58%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.09-8.10 (1H, m), 8.91 (2H, br).

**Ejemplo 3**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-[6-(metilamino)piridin-3-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 2 y usando 1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg), se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 58 mg, 47%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 6.39-6.42 (2H, m), 7.20-7.23 (3H, m), 7.35-7.43 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.82-7.85 (2H, m), 9.00 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 4**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-[2-(metilamino)piridin-3-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Se disolvió 1-(2-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (173 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (1.25 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución (2 ml) de borohidruro de sodio (76 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo→acetato de etilo-metanol = 1:4) para dar una sal libre del compuesto del título. A una solución (3 ml) de la sal libre obtenida en etanol se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 126 mg, 59%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.5 Hz), 3.95-3.99 (2H, m), 4.80 (1H, br), 6.28-6.30 (1H, m),

6.41-6.47 (2H, m), 7.10-7.19 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.25-8.27 (1H, m), 9.19 (2H, br).

**Ejemplo 5**

Clorhidrato de N-metil-1-{1-[2-(metilamino)pirimidin-5-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 2 y usando 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (100 mg), se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 64 mg, 57%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 2.80-2.82 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.23-7.26 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.97 (2H, br).

**Ejemplo 6**

Diclorhidrato de N-metil-1-[2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 2 y usando 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (235 mg), se obtuvo un aducto de etanol (1 equivalente) del compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 110 mg, 39%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.43-2.50 (6H, m), 3.44 (2H, dd, J=14.1, 7.2 Hz), 3.91-3.94 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.21-7.43 (2H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.56-7.63

(1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.87-8.93 (3H, m), 2H no detectado.

**Ejemplo 7**

Diclorhidrato de N-metil-1-[1-(2-metilpirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-metanamina

Se disolvió 1-[(2-metil-5-pirimidin)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (148 mg) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (1.25 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (95 mg) en metanol (3.0 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron bicarbonato de di-ter-butilo (0.55 g), carbonato ácido de sodio (0.25 g) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%,

1.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar un aceite. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido (67 mg). La recristalización en etanol dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 34 mg, 18%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.53 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.18-7.20 (2H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 8.59 (2H, s), 8.88 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 8**

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

Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.52 g) en metanol (30 ml), se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (3.57 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (523 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó 1

moles/l de ácido clorhídrico (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 1.30 g). La sal libre obtenida (750 mg) se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (278 mg) en metanol (3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 912 mg, 74%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.43 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.56-8.57 (1H, m), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

Punto de fusión 201-203°C

**Ejemplo 9**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metanamina

Se disolvió 1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (340 mg) en etanol (34 ml), se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (695 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (102 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 1 moles/l de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido (rendimiento 288 mg, 69%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.47 (3H, t, J=5.5 Hz), 4.00 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.18-7.21 (1H, m),

7.63-7.81 (4H, m), 7.91-8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90-8.92 (1H, m), 9.48-9.57 (2H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo 10**

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

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 2 y usando 4-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (171 mg), se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 110 mg, 50%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.79 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.96-4.00 (2H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 8.43-8.44 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 9.13 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 11**

Clorhidrato de N-metil-1-[4-metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Se disolvió 4-metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (262 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (1.0 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución (5 ml) de borohidruro de sodio (76 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→1:1) y luego por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 9:1→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadieron 4 moles/l de solución (2 ml) de cloruro ácido en acetato de etilo. Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 141 mg, 47%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.79 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.88-6.90 (2H, m), 7.27-7.45 (4H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.68-8.70 (1H, m), 8.88 (2H, br).

**Ejemplo 12**

Diclorhidrato de 1-{1-[(1.2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se disolvió 1-[(1.2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (294 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (1.0 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se calentó hasta 40°C y la mezcla también se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución (5 ml) de borohidruro de sodio (76 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 9:1→0:1) para dar una sal libre del compuesto del título. A una solución (3 ml) de la sal libre obtenida en acetato de etilo se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 196 mg, 53%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.79 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.60 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 4.86 (1H, br), 6.99-7.01 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.32-7.39 (3H, m), 7.59 (1H, s), 8.96 (2H, br).

**Ejemplo 13**

Clorhidrato de 1-{1-[(5-cloro-1.3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 12 y usando 1-[(5-cloro-1.3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (378 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 238 mg, 55%).

1H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.67 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.97-6.99 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.90 (2H, br).

**Ejemplo 14**

Clorhidrato de 1-{1-[(1.3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Al usar 1-[(5-cloro-1.3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (295 mg), se obtuvo una sal libre (297 mg) del compuesto de Ejemplo 13 en forma de un aceite. El aceite obtenido se disolvió en tolueno (10 ml) y se añadieron metanol (10 ml),

paladio sobre carbón al 10% (con 50% de agua, 30 mg) y solución al 20% de etóxido de sodio-etanol (309 mg) y la mezcla se agitó a bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo solución (5 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 221 mg, 72%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.80 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.59 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.87 (2H, br).

**Ejemplo 15**

Trifluoroacetato de 1-{1-[(2,4-dimetil-1.3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de (1 ml) de 1-[(2,4-dimetil-1.3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (27.7 mg) en tetrahidrofurano se añadieron 2 moles/l de solución (0.1 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución (1 ml) de borohidruro de sodio (7.6 mg) en metanol y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo (97:3)→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo solo) y se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 12.1 mg, 33%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.80 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.05-7.07 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.62 (2H, br).

**Ejemplo 16**

Clorhidrato de [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (382 mg) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (1.1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió borohidruro de sodio (51 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla también se agitó durante 15 min. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar una sal libre del compuesto del título (rendimiento 342 mg). A una solución de la sal libre obtenida (336 mg) en etanol (5 ml) se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (5.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 197 mg, 46%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.76 (3H, s), 2.59 (3H, t, J=5.4 Hz), 4.01 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.51-7.64 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80-8.89 (3H, m).

**Ejemplo 17**

Clorhidrato de 1-[1-(2-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución (3 ml) de {[1-(2-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato

de ter-butilo (70 mg) en acetato de etilo se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 29 mg, 49%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.56 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.25-7.36 (4H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.60-8.62 (1H, m), 8.79 (2H, br).

**Ejemplo 18**

5-({4-[(Metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)pirimidine-2-amina

A una solución (4 ml) de 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (139 mg) en tetrahidrofurano se añadieron 0.5 moles/l de solución de amoníaco-dioxano (4 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (0.75 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución (2 ml) de borohidruro de sodio (38 mg) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 9:1→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y los cristales cristalizados se lavaron con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 23 mg, 17%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.27 (3H, s), 3.52 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.26-7.40 (6H, m), 7.94 (2H, br), 8.00 (2H, s), 1H no detectado.

**Ejemplo 19**

Diclorhidrato de 1-[(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (242 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -78°C, se añadieron 1.5 moles/l de solución (2.0 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno con agitación. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla se calentó hasta -20°C durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y, tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, la mezcla se dejó calentar hasta 0°C durante 10 min. Se agregó acetato de etilo (20 ml) y, tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción en estado de gel se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 2.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano absoluto

(5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (0.6 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (45 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron bicarbonato de di-ter-butilo (0.22 g), carbonato ácido de sodio (84 mg) y agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→0:1) para dar un aceite. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras

agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (rendimiento 8.5 mg, 3%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 4.02-4.05 (2H, m), 6.49 (1H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.92-7.99 (2H, m), 8.29-8.30 (1H, m), 8.97 (2H, br), 9.23-9.24 (1H, m), 1H no detectado.

**Ejemplo 20**

Fumarato de N-metil-1-[5-fenil-1-(piridazin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 5-fenil-1-(piridazin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (567 mg) en tetrahidrofurano (16 ml) hasta -78°C, se añadieron 1.5 moles/l de solución (6.4 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta -20°C durante 1 h. Se añadió agua (75 ml) y tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, la mezcla se dejó calentar hasta 0°C durante 10 min. Se agregó acetato de etilo (75 ml) y, tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro

y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 5.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (15 ml). Se añadieron 2 moles/l de solución (1.5 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución de borohidruro de sodio (66 mg) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 9:1→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato

ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar una sal libre (59 mg) del compuesto del título. La sal libre obtenida (59 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) y se añadió ácido fumárico (21 mg). El solvente se evaporó a presión reducida y la recristalización en acetato de etilo-metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento 41 mg, 6%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.42 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.47 (2H, s), 7.09-7.12 (2H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.80-7.83 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 9.48-9.50 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 21**

Fumarato de N-metil-1-[1-(5-metil-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

A una solución de (5 ml) de {[1-(6-cloro-5-metil-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (237 mg) en tetrahidrofurano se añadió hidracina (160 mg) a temperatura ambiente con agitación. Tras agitar a la misma temperatura durante 3 h, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1.0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar un aceite. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se evaporó a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (93 mg) se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió ácido fumárico (29 mg). Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 91 mg, 40%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.47 (2H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.36-7.45 (4H, m), 7.58 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, s), 3H no detectado.

**Ejemplo 22**

Clorhidrato de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)piridin-2-ol

Se disolvió {[1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (175 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 8 moles/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (3.8 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→0:1) para dar una sal libre del compuesto del título. A una solución (1 ml) de la sal libre obtenida en etanol se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (rendimiento 40 mg, 27%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.97-4.01 (2H, m), 6.32-6.36 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.20-7.23 (4H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.94 (2H, br), 12.35 (1H, br).

**Ejemplo 23**

Clorhidrato de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)piridin-2-carbonitrilo

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de {[1-(6-cloro-3-piridinsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (100 mg), cianuro de zinc (II) (51 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (50 mg) y N,N-dimetilformamida (4 ml) a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→7:3) para dar un aceite. El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 57 mg, 68%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.04-8.07 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 9.03 (2H, br).

**Ejemplo 24**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Se disolvió ({[1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (113 mg) en etanol (2 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (rendimiento 40 mg, 38%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.50-2.53 (6H, m), 3.97-3.99 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.38-7.44 (4H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.98 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 25**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 24 y usando {[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (182 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 64 mg, 41%).

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)$\delta$: 2.60 (3H, s), 3.98 (2H, brs), 6.57 (1H, brs), 7.00 (1H, brd, J=4.5 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.26-7.31 (2H, m), 7.70 (2H, brs), 8.61 (1H, brs), 8.73 (1H, brs),

9.86 (2H, brs).

**Ejemplo 26**

Diclorhidrato de 1-[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (293 mg) en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a una solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 110 mg, 40%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.47-2.51 (3H, m), 3.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.52-6.53 (1H, m), 7.15-7.26 (4H, m), 7.57-7.61

(1H, m), 7.79-7.85 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.85-8.87 (1H, m), 9.22 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 27**

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

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (210 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 67 mg, 34%). Más específicamente, se disolvió {[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (210 mg) en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a una solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se

concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 67 mg, 34%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.80 (3H, s), 2.49-2.53 (3H, m), 4.00 (2H, t, J=5.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 9.27 (2H, br), 1H no detectado.

Punto de fusión 196-200°C

**Ejemplo 28**

Diclorhidrato de 1-[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (216 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 81 mg, 40%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.80 (3H, s), 2.49-2.51 (3H, m), 4.00 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 9.29 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 29**

Diclorhidrato de N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (200 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 125 mg, 67%). Más específicamente, se disolvió {[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (200 mg) en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a una solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en

acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 125 mg, 67%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.71 (3H, s), 2.49-2.51 (3H, m), 3.98 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.87-8.89 (1H, m), 9.30 (2H, br), 1H no detectado.

Punto de fusión 178-181°C

**Ejemplo 30**

Clorhidrato de 3-[4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]benzonitrilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(3-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (298 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 132 mg, 52%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.48-2.51 (3H, m), 3.98 (2H, brs), 6.65 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.51-7.65 (4H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.55 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 9.25 (2H, br).

**Ejemplo 31**

Diclorhidrato de 1-[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (171 mg), se

obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 74 mg, 46%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, br), 4.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.40 (1H, br), 6.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.84-7.93 (2H, m), 8.57 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 9.23 (2H, br).

**Ejemplo 32**

Diclorhidrato de 1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (110 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 58 mg, 56%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.48-2.51 (3H, m), 3.98 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 9.31 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 33**

Clorhidrato de 1-[5-(2.5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(2.5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-

1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (105 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 39 mg, 43%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50-2.51 (3H, m), 3.99 (2H, brs), 6.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.27-7.44 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.86 (1H, br), 7.94-7.97 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.90-8.92 (1H, m), 9.08 (2H, m).

**Ejemplo 34**

Diclorhidrato de 1-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 26 y usando {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (103 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 32 mg, 33%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.47-2.52 (3H, m), 3.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.10 (1H, br), 6.64 (1H, brs), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.34-7.36 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 7.95-7.98 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.90 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.33 (2H, br).

**Ejemplo 35**

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

Se disolvió {[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo

(280 mg) en acetato de etilo (3 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución de reacción se alcalinizó por adición gota a gota a una solución acuosa al 6% de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-hexano=1:1→9:1) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y hexano y se recristalizó en acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 84 mg, 35%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.49-2.51 (3H, m), 3.97 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.86-8.88 (1H, m), 9.06 (2H, br).

**Ejemplo 36**

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

Una suspensión de {[5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (369 mg), ácido (2-fluorofenil)borónico (234 mg), carbonato de sodio (265 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (48.9 mg) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (7.5 ml) se agitó a 105°C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:4) para dar un aceite. El aceite obtenido se disolvió en etanol (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y también por HPLC (ODS, 0.1% de

ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 9:1→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar una sal libre del compuesto del título (rendimiento 65 mg). La sal libre (62 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (17 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 25 mg, 7%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.46 (3H, s), 7.20-7.28 (3H, s), 7.44-7.52 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 37**

Clorhidrato de N-metil-1-(5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-il)metanamina

A una solución de 5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carbaldehído (137 mg) en tetrahidrofurano absoluto (5 ml) se añadió a temperatura ambiente 2 moles/l de solución (0.36 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadieron borohidruro de sodio (27 mg) y metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 min. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron bicarbonato de di-ter-butilo (218 mg), agua (2 ml) y carbonato ácido de sodio (84 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió dióxido de manganeso (producto tratado químicamente al 75%, 1.0 g) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1), se recolectaron las fracciones con material que mostraba el valor de Rf de 0.46 (eluyente:hexano-acetato de etilo = 3:1) por análisis de TLC y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (1 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (ODS, 0.1% de ácido trifluoroacético que contenía agua-0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo = 97:3→0.1% de ácido trifluoroacético que contenía acetonitrilo) para dar trifluoroacetato del compuesto del título. El trifluoroacetato obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. La recristalización en etanol

dio el compuesto del título (rendimiento 23 mg, 15%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13-7.15 (2H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.72 (2H, br), 8.86 (1H, s), 9.33 (1H, s).

**Ejemplo 38**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 12 y usando 1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldehído (180 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 110 mg, 48%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.37 (3H, s), 2.53-2.57 (3H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.01 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.11-7.35 (4H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.61-8.62 (1H, m), 9.07 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 39**

Fumarato de 1-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se añadió 5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (250 mg) a una mezcla de una solución al 40% de metilamina metanol (560 mg) y metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (41 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C. El residuo

se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (84 mg) en etanol (5 ml) para permitir la cristalización para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 229 mg, 67%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.43 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.55-7.66 (2H, m)7.81 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, dd, J=4.7, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 40**

Diclorhidrato de 1-[5-(4-ciclohexilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 5-(4-ciclohexilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.78 g) en metanol (20 ml) se añadieron cloruro de metilamonio (1.61 g) y cianoborohidruro de sodio (0.49 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro

284
914

y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 3:2→0:1) para dar un aceite (0.39 g). El aceite se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1.5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. La cristalización en metanol-acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de cristales (rendimiento 0.41 g, 43%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.20-1.46 (5H, m), 1.68-1.88 (5H, m), 2.45-2.59 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.97 (2H, d, J=5.3 Hz), 6.48 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.51-7.57 (1H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=4.7 Hz), 9.17 (2H, s), 1H no detectado.

**Ejemplo 41**

Diclorhidrato de 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 12 y usando 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (121 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 30.7 mg, 20%). Más específicamente, se disolvió 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (121 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (0.22 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una solución (2 ml) de borohidruro de sodio (28 mg) en metanol se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo→acetato de etilo-metanol = 1:4) para dar una sal libre del compuesto del título. A una solución (2 ml) de la sal libre obtenida en etanol se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 30.7 mg, 20%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.56-2.59 (3H, m), 4.03-4.05 (2H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.88-8.89 (1H, m), 9.07 (2H, br), 1H no detectado.

Punto de fusión 201-203°C

**Ejemplo 42**

1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.27 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 2 moles/l de solución (0.8 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron borohidruro de sodio (91 mg) y metanol (7 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante otros 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo = 19:1→0:1). La operación antes mencionada se repitió para dar el compuesto del título (0.22 g, rendimiento 39%) en forma de un sólido incoloro.

$^1$H-RMN ($CDCl_3$)δ: 2.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.22-7.42 (7H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.73 (1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 1H no detectado.

Punto de fusión 98-99°C

**Ejemplo 43**

0.5 Fumarato de 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (32 mg) en etanol (2 ml), se añadió ácido fumárico (10 mg) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 16 mg, 42%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.30 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.18-7.21 (2H, m), 7.39-7.50 (4H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.87 (1H, dd, J=5.1, 1.8 Hz), 2H no detectado.

Punto de fusión 163-166°C

**Ejemplo 44**

Diclorhidrato de 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 12 y usando 5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (134 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 96.1 mg, 57%). Más específicamente, se disolvió 5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (134 mg) en tetrahidrofurano (10 ml),

se añadieron 2 moles/l de solución (0.6 ml) de metilamina en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una solución (5 ml) de borohidruro de sodio (76 mg) en metanol se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo→acetato de etilo-metanol = 1:4) para dar una sal libre del compuesto del título. A una solución de (2 ml) de la sal libre obtenida en etanol se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 96.1 mg, 57%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50-2.56 (6H, m), 3.97-4.02 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.08-7.11 (1H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.04 (2H, br), 1H no detectado.

Punto de fusión 212-213°C

**Ejemplo 45**

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

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 12 y usando 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (183 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 78.3 mg, 37%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.54 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.70-8.85 (3H, m).

**Ejemplo 46**

Fumarato de 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de (3 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (217 mg) en tetrahidrofurano se añadieron una solución al 40% de metilamina metanol (152 mg) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió borohidruro de sodio (82 mg) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 152 mg). Una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió a una solución de ácido fumárico (50.6 mg) en metanol (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol/agua = 95/5 para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 143 mg, 48%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.46 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.46 (2H, s), 7.15-7.26 (3H, m), 7.46-7.56 (3H, m), 8.11 (1H, s), 3H no detectado.

**Ejemplo 47**

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

A una solución de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (521 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml) se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (373 mg). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió borohidruro de sodio (202 mg). Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 422 mg). Una solución de la sal libre obtenida en etanol (5 ml) se añadió a una solución (15 ml) de ácido fumárico (144 mg) en etanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 414 mg, 56%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 1.81 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.46 (2H, s), 6.83-6.85 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.44-8.45 (1H, m), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

Punto de fusión 207-210°C

**Ejemplo 48**

Fumarato de 1-[4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (429 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (3 ml) se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (275 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se añadió borohidruro de sodio (99 mg). Tras agitar a la misma temperatura durante

1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 257 mg). Una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió a una solución (10 ml) de ácido fumárico (79 mg) en metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 216 mg, 36%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.43 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.13-7.19 (1H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.55-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 8.56-8.57 (1H, m), 8.90-8.92 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 49**

Fumarato de 1-[4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrol-3-carbaldehído (0.60 g) en tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (6 ml) se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (1.8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió

293
923

borohidruro de sodio (84 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 min y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 0.36 g). La sal libre obtenida (0.36 g) se disolvió en etanol (10 ml) y una solución de ácido fumárico (0.12 g) en etanol (10 ml) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 0.73 g, 43%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.36 (3H, s), 3.69 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.21-7.32 (3H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 50**

Fumarato de 1-[4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de (5 ml) de 4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrol-3-carbaldehído (0.45 g) en tetrahidrofurano se añadieron una solución al 40% de metilamina metanol (1.5 ml) y metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (76 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento 0.33 g). La sal libre obtenida (0.33 g) se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (0.10 g) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales

incoloros (rendimiento 0.32 g, 54%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.76 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.52 (2H, s), 6.97-6.99 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 51**

Fumarato de 1-[2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se añadió 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) a una mezcla de solución al 40% de metilamina metanol (325 mg) y metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se añadió borohidruro de sodio (48 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C. El residuo se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→7:3) y se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (48 mg) en etanol (2 ml). La cristalización en la mezcla dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 29 mg, 14%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.28 (3H, s), 3.65 (2H, s), 6.51

(2H, s), 6.73 (1H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.96 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 52**

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

A una solución de clorhidrato de metilamina (232 mg) en metanol (10 ml) se añadió 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (250 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (218 mg) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C y se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→17:3) y se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (80 mg) en metanol (2 ml). La cristalización en la mezcla dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 97 mg, 29%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.23 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.51 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.27-7.33 (2H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.80 (1H, brs), 8.94

(1H, dd, J=4.8, 1.4 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 53**

Clorhidrato de 1-{1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Se disolvió ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (120 mg) en etanol (3 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 51.3 mg, 49%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.96 (2H, m), 6.51 (1H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.89 (2H, br), 9.03 (1H, s).

**Ejemplo 54**

Clorhidrato de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)nicotinonitrilo

Una mezcla de ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-3-il-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (112 mg), cianuro de zinc (50 mg) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó con gas argón. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (46 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1.5 h. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una solución

acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:2) para dar un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 32.7 mg, 42%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50-2.52 (3H, m), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.82 (2H, br), 9.31 (1H, d, J=2.1 Hz).

**Ejemplo 55**

Clorhidrato de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)nicotinato de metilo

Una mezcla de ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (112 mg), dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (28 mg), trietilamina (0.25 ml) y metanol (15 ml) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono (3 atm) a 100°C durante 12 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de

reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→3:2) para dar un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento 47.0 mg, 56%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.49-2.51 (3H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.15-7.17 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.93-7.94 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.91 (2H, br), 9.29 (1H, d, J=2.1 Hz).

**Ejemplo 56**

Diclorhidrato de N-metil-1-{1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (112 mg), ácido metilborónico (18 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (23 mg), carbonato de potasio (138 mg) y 1,4-dioxano (5 ml) a

80°C durante un día. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→1:1) para dar un aceite. El aceite se disolvió en etanol (1 ml) y se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento 32.6 mg, 39%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.28 (3H, s), 2.50-2.53 (3H, m), 3.94-4.00 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.37-7.52 (4H, m), 7.75 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.08 (2H, br), 1H no detectado.

**Ejemplo 57**

Clorhidrato de 1-[5-(2,4-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 33 y usando {[5-(2,4-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (177 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 68 mg, 45%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.76 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 9.07 (2H, br).

**Ejemplo 58**

Diclorhidrato de N-metil-1-{5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una solución de metil{[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butilo (275 mg) en acetato de etilo (2 ml) se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con acetato de etilo y se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 157 mg, 33%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.50 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.6, 4.4 Hz), 7.86-7.97 (4H, m), 8.59 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J=4.8, 1.4 Hz), 9.20 (2H, s), 1H no detectado.

302
934

**Ejemplo 59**

Fumarato de (2-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)metanol

Se disolvió ({5-[2-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (132 mg) en ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 1:0→9:1) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 60.3 mg). Una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió a una solución de ácido fumárico (19.6 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 48 mg, 35%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.42 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.81-6.83 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.75-7.78 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.86

(1H, d, J=4.8 Hz), 4H no detectado.

**Ejemplo 60**

Fumarato de N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una reacción similar a la del Ejemplo 59 y usando {[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (943 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 553 mg, 57%). Más específicamente, se disolvió {[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (943 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento 631 mg). Una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió a una solución de ácido fumárico (211 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto del título

en forma de cristales incoloros (rendimiento 553 mg, 57%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.71 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.45 (2H, s), 7.15-7.16 (1H, m), 7.21-7.22 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.84-8.86 (1H, m), 3H no detectado.

Punto de fusión 182-183°C

**Ejemplo 61**

Fumarato de N-metil-1-(5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanamina

Se disolvió 5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (650 mg) en una mezcla de una solución al 40% de metilamina metanol (808 mg) y metanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió borohidruro de sodio (118 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C y el residuo se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 ml) y acetato de etilo (80 ml). El extracto se lavó con salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se añadió una solución de ácido fumárico (242 mg) en etanol (24 ml). Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se recristalizaron en etanol-

agua (85:15) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 480 mg, 52%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.42 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.47 (2H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.76-7.80 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J=2.5, 0.8 Hz), 8.84 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 62**

Fumarato de 1-[5-mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 5-mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.37 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota una solución de una solución al 40% de metilamina metanol (0.41 g) en tetrahidrofurano (1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gradualmente borohidruro de sodio (0.06 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→acetato de etilo-metanol = 5:1) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido. A una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido fumárico (0.14 g) en metanol (2.5 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0.32 g, 61%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.58 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.45 (2H, s), 6.83 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.46 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=3.9 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 63**

Fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una solución de (3 ml) de 5-[2-(metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (170 mg) en tetrahidrofurano se añadieron una solución al 40% de metilamina metanol (110 mg) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (59.8 mg) bajo enfriamiento con hielo.

Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo y se añadió a una solución (1 ml) de ácido fumárico (33.2 mg) en metanol. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 89.3 mg, 38%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.11 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.46 (2H, s), 7.07-7.20 (3H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.82-8.84 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 64**

0.5 Fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 63 y usando 5-[2-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (72.0 mg), se obtuvo el

compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 56.4 mg, 66%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.37 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.87-8.89 (1H, m), 2H no detectado.

**Ejemplo 65**

Fumarato de 2-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 63 y usando 2-[4-formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]benzonitrilo (129 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 69 mg, 38%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.39 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.34-7.36 (1H, m), 7.59-7.76 (4H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 66**

Fumarato de 1-[5-(2.6-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de 5-(2,6-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.42 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota una solución de una solución al 40% de metilamina metanol (0.48 g) en

tetrahidrofurano (1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gradualmente borohidruro de sodio (0.07 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→acetato de etilo-metanol = 5:1) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido. A una solución de la sal libre obtenida en acetato de etilo (5 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido fumárico (0.12 g) en metanol (2 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 0.18 g, 50%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 1.62 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.45 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.24 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.71

(1H, s), 7.81-7.85 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.89 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 67**

Fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metilsulfinil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A una suspensión (5 ml) de hidruro de sodio (60% en aceite, 39.5 mg) en tetrahidrofurano se añadieron una solución (3 ml) de 5-[2-(metilsulfinil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (160 mg) en N,N-dimetilformamida, 15-corona-5 (181 mg) y cloruro de piridin-3-ilsulfonilo (134 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución al 40% de metilamina metanol (160 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (86.5 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→acetato de etilo) para dar una

sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo y se añadió a una solución (1 ml) de ácido fumárico (28.1 mg) en metanol. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 83.9 mg, 24%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.41 (3H, s), 2.49-2.51 (3H, m), 3.81 (2H, s), 6.46 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.00 (1H, br), 7.50-8.00 (6H, m), 8.57 (1H, br), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 68**

Fumarato de 2-(2-fluorofenil)-4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-4-formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (295 mg) en una solución de clorhidrato de metilamina (1.12 g) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.06 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). El extracto se lavó con salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 85:15→75:25) y luego por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se añadió una solución de ácido fumárico (96 mg) en etanol (5 ml). La cristalización en la mezcla dio el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 120 mg, 30%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.40 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.95-7.99 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J=2.5, 0.6 Hz), 8.94 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 69**

Fumarato de 5-(2-fluorofenil)-3-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se disolvió 5-(2-fluorofenil)-3-formil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (650 mg) en una mezcla de una solución al 40% de metilamina metanol (808 mg) y metanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió borohidruro de sodio (118 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml).

313
947
947

salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se añadió una solución de ácido fumárico (242 mg) en etanol (24 ml). Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se recristalizó en etanol-agua (85:15) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 480 mg, 52%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.27 (3H, s), 3.74 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.29-7.38 (3H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.97 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 70**

Fumarato de 4-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrilo

A una solución (2 ml) de {[5-(4-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (382 mg) en acetato de etilo se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de

gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo y se añadió a una solución (2 ml) de ácido fumárico (77.1 mg) en metanol. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en un solvente mixto de etanol y agua para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 218 mg, 55%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.37 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.81-7.87 (3H, m), 8.55-8.56 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 71**

0.5 Fumarato de 4-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(5-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (100 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 37.1 mg, 40%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.34 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.55 (1H, brs), 7.52 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 2H no

detectado.

**Ejemplo 72**

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (475 mg) en etanol (10 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se añadió a una solución (13 ml) de ácido fumárico (116 mg) en metanol y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 385 mg, 78%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.41 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.48 (2H, s), 6.57-6.60 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.88 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 73**

Fumarato de 1-(2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)etanona

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(3-acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (118 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 44.7 mg, 37%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.40 (3H, s), 2.49-2.53 (3H, m), 3.80 (2H, m), 6.47 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.86-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 74**

Fumarato de 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A una solución de {[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (2.48 g) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (10 ml) se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1→1:9) para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió a una solución (10 ml) de ácido fumárico (350 mg) en metanol. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en un solvente mixto de etanol y agua para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 793 mg, 29%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.39 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88-8.90 (1H, m), 3H no detectado.

Punto de fusión 183-184°C

**Ejemplo 75**

Fumarato de 1-[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terbutilo (60 mg) en metanol (5 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (1.5 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida y se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (8 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (58 mg) en metanol (2 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 45 mg, 72%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.37 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.49 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.90 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 76**

Fumarato de 1-[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (280 mg) en etanol (10 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (116 mg) en metanol (3 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 197 mg, 68%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.40 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.49 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.61-7.73 (3H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=4.9, 1.9 Hz), 8.63-8.64 (1H, m), 8.90 (1H, dd, J=4.5, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 77**

1.5 Fumarato de 1-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(6-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (100 mg) en metanol (8 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice

(eluyente: acetato de etilo-metanol = 99:1→19:1) para dar una sal libre del compuesto del título. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (8 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (116 mg) en metanol (2 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 60 mg, 52%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.41 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.52 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.88 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 4H no detectado.

**Ejemplo 78**

0.5 Fumarato de 1-[5-(6'-cloro-2.3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(6'-cloro-2.3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (100 mg) en etanol (8 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de

gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 99:1→19:1) para dar una sal libre del compuesto del título. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (8 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (116 mg) en metanol (2 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 61 mg, 66%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.33 (3H, s), 3.69 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.58-6.59 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.60-8.61 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 2H no detectado.

**Ejemplo 79**

Clorhidrato de 1-{5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 24 y usando ({5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (289 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 74.2 mg, 29%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.52 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.27-8.28 (1H, m), 8.34-8.36 (1H, m), 9.10 (2H, brs).

**Ejemplo 80**

Fumarato de (2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)metanol

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando ({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (238 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 55.3 mg, 22%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.40 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.86-8.88 (1H, m), 4H no detectado.

**Ejemplo 81**

Fumarato de 1-(2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)etanol

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando ({5-[2-fluoro-3-(1-hidroxietil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (318 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 69.7 mg, 21%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.31 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.40 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.90 (1H, q, J=6.3 Hz), 6.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.58-7.68 (3H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz),

8.86-8.88 (1H, m), 4H no detectado.

**Ejemplo 82**

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (475 mg) en metanol (20 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (13 ml), se añadió ácido fumárico (116 mg) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 310 mg, 63%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.41 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=1.7 Hz), 6.48 (2H, s), 6.58-6.63 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.58 (1H, dd, J=2.3, 0.7 Hz), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 83**

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió {[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (100 mg) en metanol (20 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (6 ml), se añadió ácido fumárico (49 mg) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 53 mg, 51%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.45 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.48 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 84**

Fumarato de 1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando ({5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (550 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 313 mg, 62% para 2 etapas).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.38 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.47 (2H, s), 7.15-7.24 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=73.5 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.77-7.80 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.84 (1H, d, J=4.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 85**

Fumarato de N-metil-1-[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Se disolvió {[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (230 mg) en metanol (20 ml), se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol (99:1→95:5) para dar una sal libre del compuesto del título. Esto se disolvió en acetato de etilo (8 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (90 mg) en metanol (2 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 115 mg, 48%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 1.89 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.48 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.90 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 86**

Fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (278 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 93 mg, 32%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.00 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.47 (2H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.88-8.90 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 87**

0.5 Fumarato de 1-{5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A una solución de ({5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (86 mg) en etanol (2 ml) se añadieron 4 moles/l de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar una sal libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. La sal libre obtenida se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a una solución (2 ml) de ácido fumárico (11.3 mg) en etanol y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 14 mg, 18%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)$\delta$: 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.68 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.41-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.48 (1H, s), 2H no

detectado.

**Ejemplo 88**

Fumarato de 1-[4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Se disolvió 4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (320 mg) en una solución de clorhidrato de metilamina (591 mg) en metanol (32 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (557 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 99:1→95:5) para dar una sal libre del compuesto del título. Esto se disolvió en acetato de etilo (8 ml), se añadió una solución de ácido fumárico (102 mg) en metanol (2 ml) y los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 52 mg, 12%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.39 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.65 (2H, s), 7.48-7.53 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.84-7.96 (2H, m), 8.40-8.42 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=1.9 Hz),

8.93 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 3H no detectado.

**Ejemplo 89**

Fumarato de N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando metil{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butilo (315 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 165 mg, 51%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.43 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 8.83-8.85 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 90**

Fumarato de N-metil-1-[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de ter-butil metilo (229 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 124 mg, 53%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.18 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.46 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.66-7.74 (3H, m), 8.17-8.21 (1H, m), 8.28-8.30 (1H, m), 8.87-8.90 (2H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 91**

Fumarato de 2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (170 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 96 mg, 74%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.39 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.59-8.60 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m), 3H no detectado.

**Ejemplo 92**

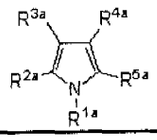
Fumarato de 4-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}tiofen-3-carbonitrilo

Por medio de una operación similar a la del Ejemplo 70 y usando {[5-(4-ciano-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de ter-butilo (297 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento 155 mg, 50%).

$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$)δ: 2.41 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.59-7.74 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.57-8.59 (2H, m), 8.87-8.89 (1H, m), 3H no detectado.

Las estructuras de los compuestos descritos en los Ejemplos de referencia se indican en las Tablas 1-14.

**Tabla 1**



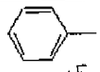
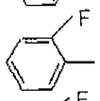
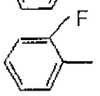
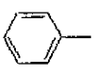
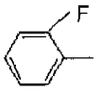
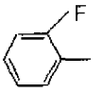
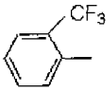
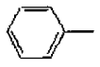
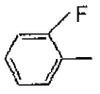
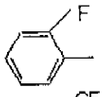
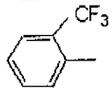
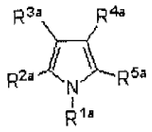
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | H |  | H | $CO_2Et$ | Cl |
| 7 | H |  | H | $CO_2Et$ | Cl |
| 8 | H |  | Me | $CO_2Me$ | Cl |
| 9 | H |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 10 | H |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 11 | H |  | Me | $CO_2Me$ | H |
| 12 | H |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 13 | H |  | H | $CH_2OH$ | H |
| 14 | H |  | Me | $CH_2OH$ | H |
| 15 | H |  | H | CHO | H |
| 16 | H |  | Me | CHO | H |
| 17 | H |  | H | CHO | H |
| 18 | H |  | H | CHO | H |
| 19 | H | H | H | $CO_2Me$ | H |
| 20 | H | H | Me | $CO_2Me$ | H |
| 21 | H | H | H | $CO_2Et$ | Me |
| 22 | H | Br | H | $CO_2Me$ | H |

**Tabla 2**



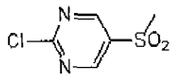
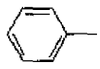
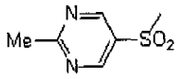
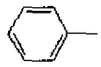
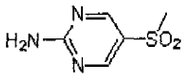
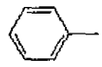
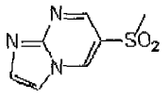
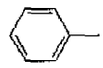
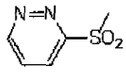
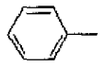
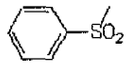
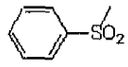
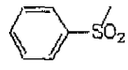
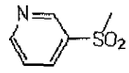
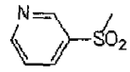
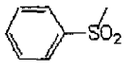
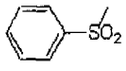
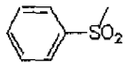
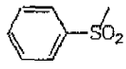
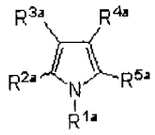
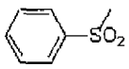
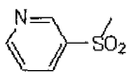
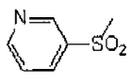
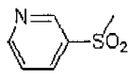
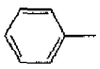
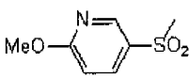
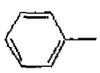
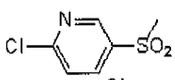
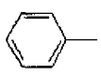
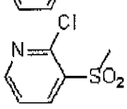
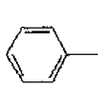
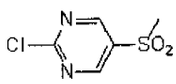
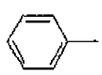
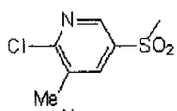
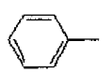
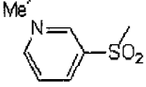
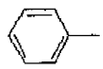
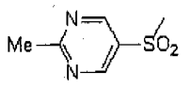
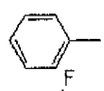
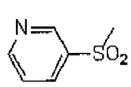
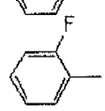
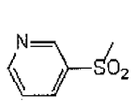
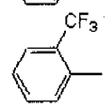
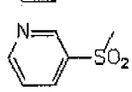
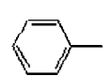
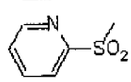
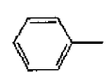
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 23 | H | Br | Me | $CO_2Me$ | H |
| 24 | H | Br | H | $CO_2Et$ | Me |
| 36 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 37 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 38 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 39 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 40 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 41 |  | Br | H | $CO_2Me$ | H |
| 42 |  | Br | Me | $CO_2Me$ | H |
| 43 |  | H | H | $CO_2Et$ | Me |
| 44 |  | Br | H | $CO_2Et$ | Me |
| 45 |  |  | H | $CO_2Et$ | Me |
| 46 |  | Br | H | $CH_2OH$ | H |
| 47 |  | H | H | $CH_2OH$ | Me |
| 48 |  | Br | H | CHO | H |
| 49 |  | Br | Me | CHO | H |
| 50 | H |  | Me | CHO | H |

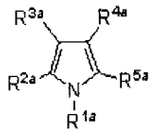
**Tabla 3**

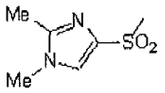
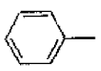
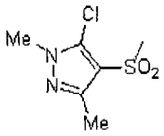
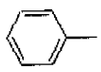
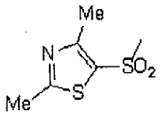
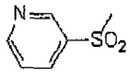
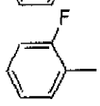
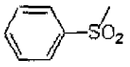
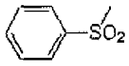
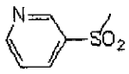
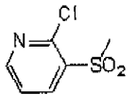
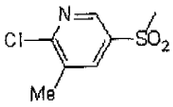
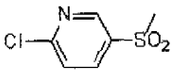
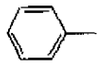
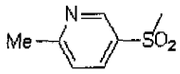
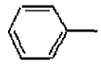
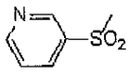
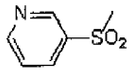
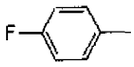


| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 |  | H | H | CHO | Me |
| 52 | H | H | H | CHO | Me |
| 53 |  | H | H | CHO | Me |
| 54 |  | Br | H | CHO | Me |
| 55 |  |  | H | CHO | H |
| 56 |  |  | H | CHO | H |
| 57 |  |  | H | CHO | H |
| 58 |  |  | H | CHO | H |
| 59 |  |  | H | CHO | H |
| 60 |  |  | H | CHO | H |
| 61 |  |  | H | CHO | Me |
| 62 |  |  | H | CHO | H |
| 63 |  |  | H | CHO | H |
| 64 |  |  | H | CHO | H |
| 65 |  |  | Me | CHO | H |
| 66 |  |  | Me | CHO | H |

334
964

**Tabla 4**

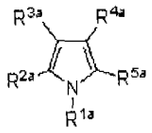


| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 67 |  |  | Me | CHO | H |
| 68 |  |  | Me | CHO | H |
| 69 |  |  | Me | CHO | H |
| 70 |  |  | Me | CHO | H |
| 71 |  | Br | H | $CH_2NHMe$ | H |
| 72 |  | Br | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 73 | H | Br | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 74 |  | Br | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 75 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 76 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 77 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 78 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 79 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 80 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |

335

465 466

**Tabla 5**



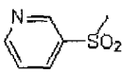
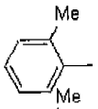
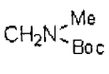
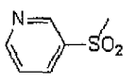
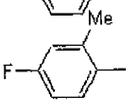
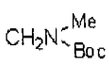
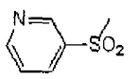
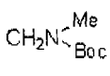
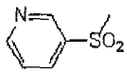
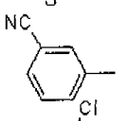
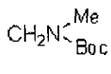
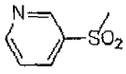
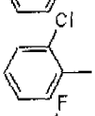
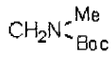
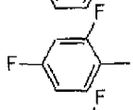
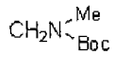
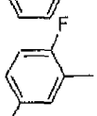
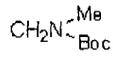
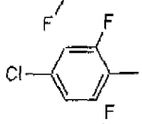
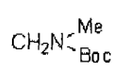
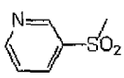
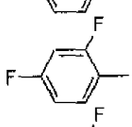
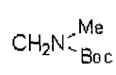
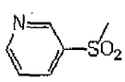
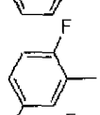
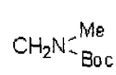
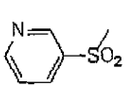
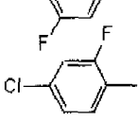
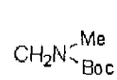
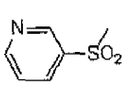
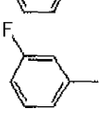
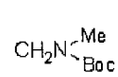
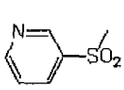
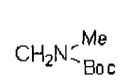
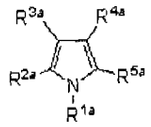
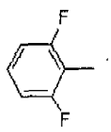
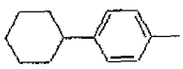
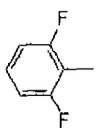
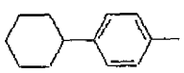
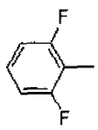
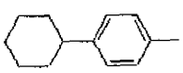
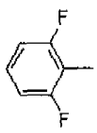
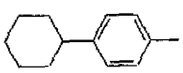
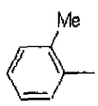
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 81 |  |  | H |  | H |
| 82 |  |  | H |  | H |
| 83 |  |  | H |  | H |
| 84 |  |  | H |  | H |
| 85 |  |  | H |  | H |
| 86 | H |  | H |  | H |
| 87 | H |  | H |  | H |
| 88 | H |  | H |  | H |
| 89 |  |  | H |  | H |
| 90 |  |  | H |  | H |
| 91 |  |  | H |  | H |
| 92 |  |  | H |  | H |
| 93 |  | Br | H |  | Me |

**Tabla 6**

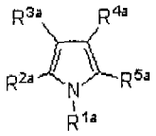


| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 97 | H |  | H | $CO_2Et$ | Cl |
| 98 | H |  | H | $CO_2Me$ | Cl |
| 99 | H |  | F | $CO_2Me$ | Cl |
| 100 | H |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 101 | H |  | H | $CO_2Me$ | H |
| 102 | H |  | F | $CO_2Me$ | H |
| 103 | H |  | H | $CH_2OH$ | H |
| 104 | H |  | H | $CH_2OH$ | H |
| 105 | H |  | H | CHO | H |
| 106 | H |  | H | CHO | H |
| 107 | H | H | H | CHO | H |
| 111 | H |  | F | H | H |
| 112 | H | Br | H | CHO | H |

337

467

**Tabla 7**



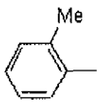
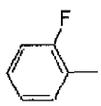
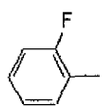
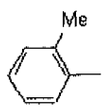
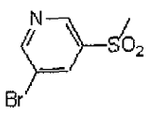
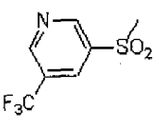
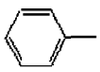
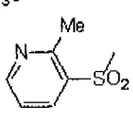
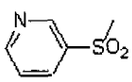
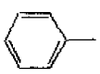
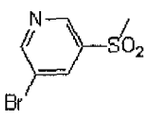
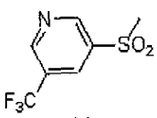
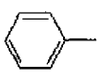
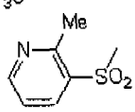
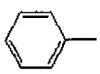
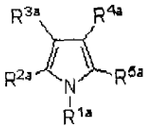
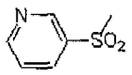
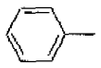
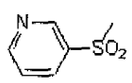
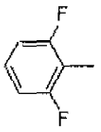
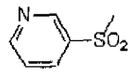
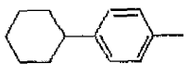
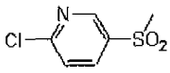
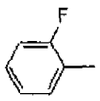
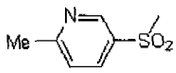
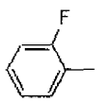
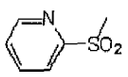
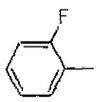
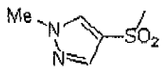
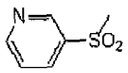
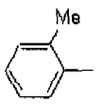
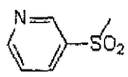
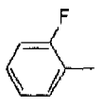
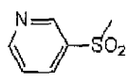
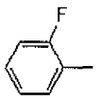
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 113 | H |  | H | CHO | H |
| 114 | H |  | Cl | CHO | H |
| 115 | H |  | F | CHO | H |
| 116 | H |  | F | CHO | H |
| 122 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 123 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 124 |  |  | H | $CO_2Et$ | H |
| 125 |  |  | F | $CO_2Me$ | H |
| 126 |  |  | H | CHO | H |
| 127 |  |  | H | CHO | H |
| 128 |  |  | H | CHO | H |

**Tabla 8**

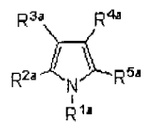


| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 129 |  |  | F | CHO | H |
| 130 |  |  | H | CHO | H |
| 131 |  |  | H | CHO | H |
| 132 |  |  | H | CHO | H |
| 133 |  |  | H | CHO | H |
| 134 |  |  | H | CHO | H |
| 135 |  |  | H | CHO | H |
| 136 |  |  | H | CHO | H |
| 137 |  |  | Cl | CHO | H |
| 138 |  |  | F | CHO | H |

339

969

**Tabla 9**



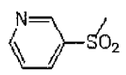
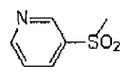
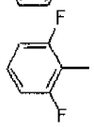
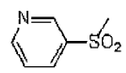
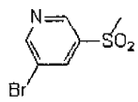
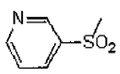
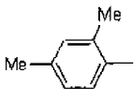
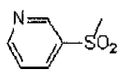
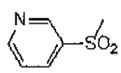
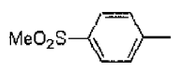
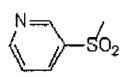
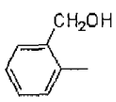
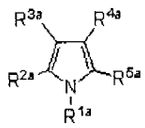
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 139 |  |  | F | CHO | H |
| 140 |  |  | H | CHO | Cl |
| 141 |  |  | H | CHO | Cl |
| 142 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 143 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 144 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 145 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 146 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |

**Tabla 10**



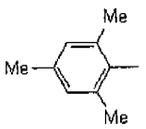
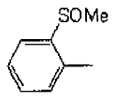
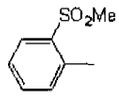
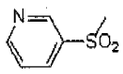
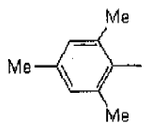
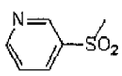
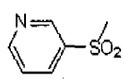
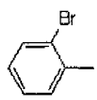
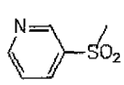
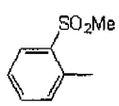
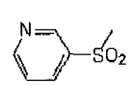
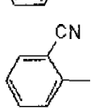
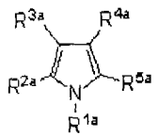
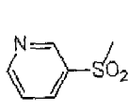
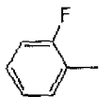
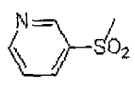
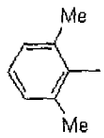
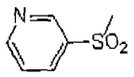
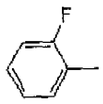
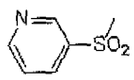
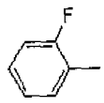
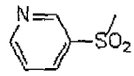
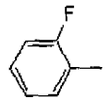
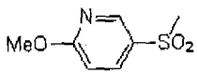
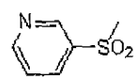
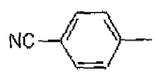
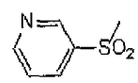
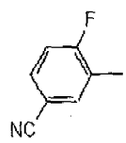
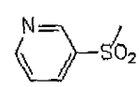
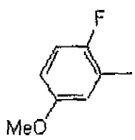
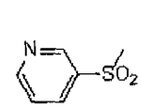
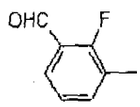
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 147 | H |  | H | CHO | H |
| 148 | H |  | H | CHO | H |
| 149 | H |  | H | CHO | H |
| 150 | H |  | H | CHO | H |
| 151 | H |  | H | CHO | H |
| 152 | H |  | I | CHO | H |
| 153 |  |  | H | CHO | H |
| 154 |  |  | H | CHO | H |
| 155 |  |  | H | CHO | H |
| 156 |  |  | H | CHO | H |
| 157 |  |  | H | CHO | H |

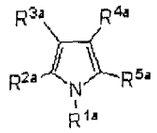
**Tabla 11**



| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 158 |  |  | I | CHO | H |
| 159 |  |  | H | CHO | H |
| 160 |  |  | H | CHO | Br |
| 161 |  |  | CN | CHO | H |
| 162 |  |  | H | CHO | CN |
| 163 |  | Br | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 164 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 165 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 166 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |
| 167 |  |  | H | $CH_2N(Me)Boc$ | H |

342
972

**Tabla 12**



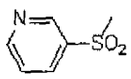
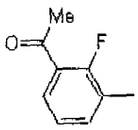
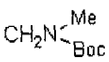
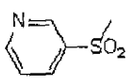
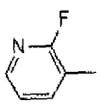
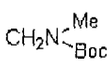
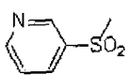
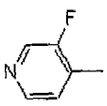
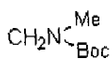
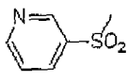
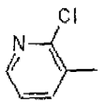
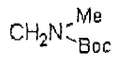
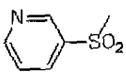
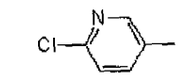
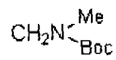
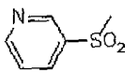
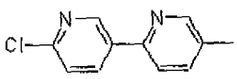
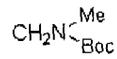
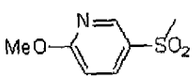
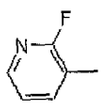
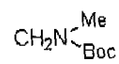
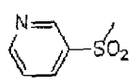
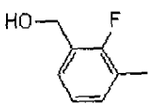
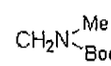
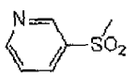
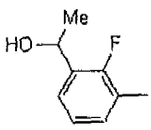
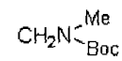
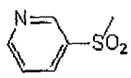
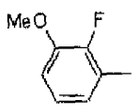
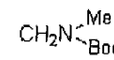
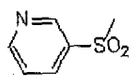
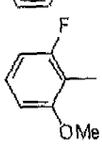
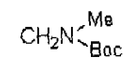
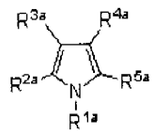
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 168 |  |  | H |  | H |
| 169 |  |  | H |  | H |
| 170 |  |  | H |  | H |
| 171 |  |  | H |  | H |
| 172 |  |  | H |  | H |
| 173 |  |  | H |  | H |
| 174 |  |  | H |  | H |
| 175 |  |  | H |  | H |
| 176 |  |  | H |  | H |
| 177 |  |  | H |  | H |
| 178 |  |  | H |  | H |

**Tabla 13**



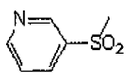
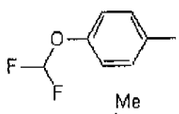
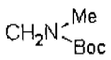
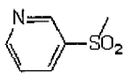
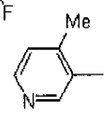
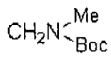
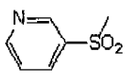
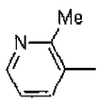
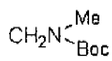
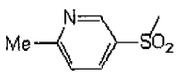
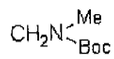
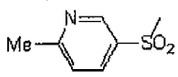
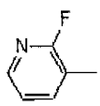
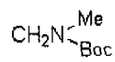
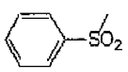
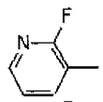
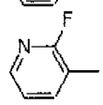
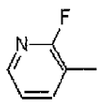
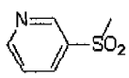
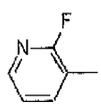
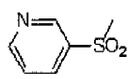
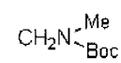
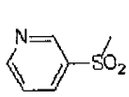
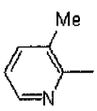
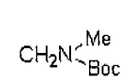
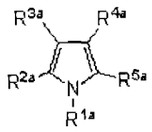
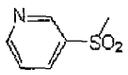
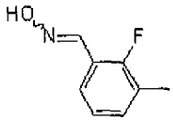
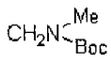
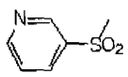
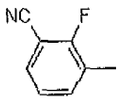
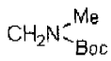
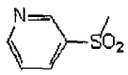
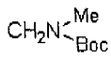
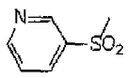
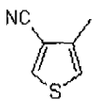
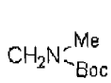
| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 180 |  |  | H |  | H |
| 181 |  |  | H |  | H |
| 183 |  |  | H |  | H |
| 187 |  | Br | H |  | H |
| 188 |  |  | H |  | H |
| 189 |  |  | H | CHO | H |
| 190 | H |  | H | CHO | H |
| 191 | H |  | Cl | CHO | H |
| 192 |  |  | Cl | CHO | H |
| 194 |  |  | H |  | H |
| 196 |  |  | H |  | H |

**Tabla 14**



| Ej. ref. N.º | $R^{1a}$ | $R^{2a}$ | $R^{3a}$ | $R^{4a}$ | $R^{5a}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 197 |  |  | H |  | H |
| 198 |  |  | H |  | H |
| 199 |  |  | H |  | H |
| 200 |  |  | H |  | H |

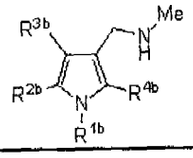
Las estructuras de los compuestos descritos en los Ejemplos se indican en las Tablas 15-23.

345

~~975~~

976

**Tabla 15**



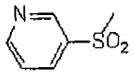
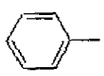
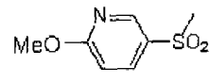
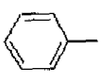
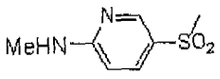
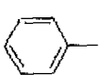
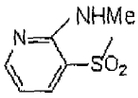
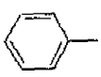
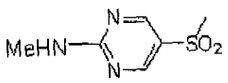
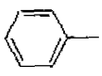
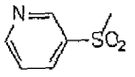
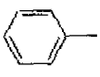
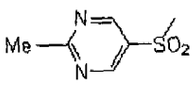
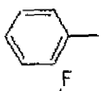
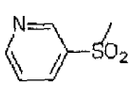
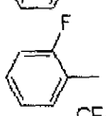
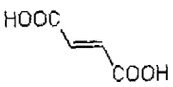
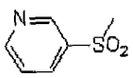
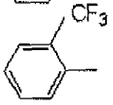
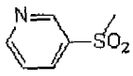
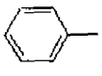
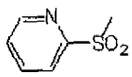
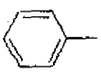
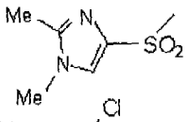
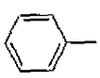
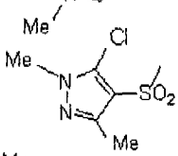
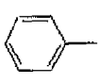
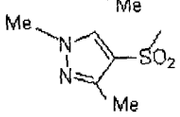
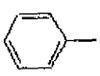
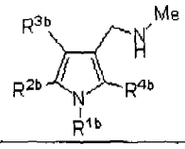
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  | H | H | 2HCl |
| 2 |  |  | H | H | HCl |
| 3 |  |  | H | H | 2HCl |
| 4 |  |  | H | H | 2HCl |
| 5 |  |  | H | H | HCl |
| 6 |  |  | H | Me | 2HCl |
| 7 |  |  | H | H | 2HCl |
| 8 |  |  | H | H |  |
| 9 |  |  | H | H | 2HCl |
| 10 |  |  | Me | H | 2HCl |
| 11 |  |  | Me | H | HCl |
| 12 |  |  | Me | H | 2HCl |
| 13 |  |  | Me | H | HCl |
| 14 |  |  | Me | H | HCl |

**Tabla 16**



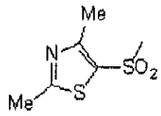
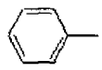
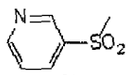
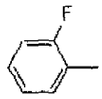
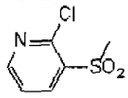
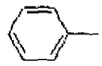
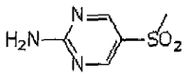
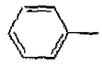
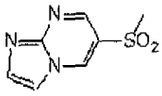
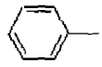
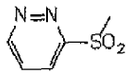
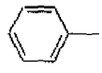
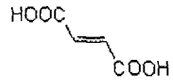
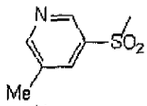
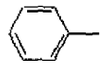
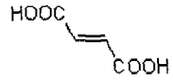
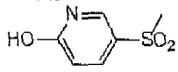
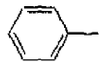
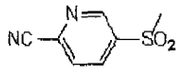
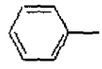
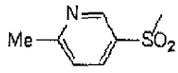
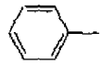
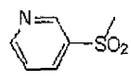
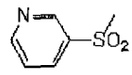
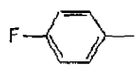
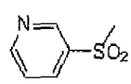
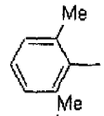
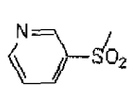
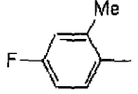
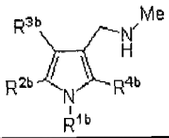
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 |  |  | Me | H | $CF_3COOH$ |
| 16 |  |  | Me | H | HCl |
| 17 |  |  | H | H | HCl |
| 18 |  |  | H | H | |
| 19 |  |  | H | H | 2HCl |
| 20 |  |  | H | H |  |
| 21 |  |  | H | H |  |
| 22 |  |  | H | H | HCl |
| 23 |  |  | H | H | HCl |
| 24 |  |  | H | H | 2HCl |
| 25 |  |  | H | H | HCl |
| 26 |  |  | H | H | 2HCl |
| 27 |  |  | H | H | 2HCl |
| 28 |  |  | H | H | 2HCl |

**Tabla 17**



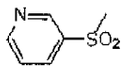
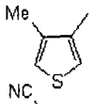
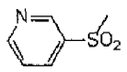
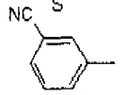
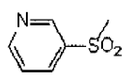
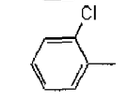
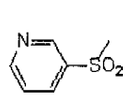
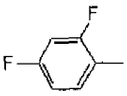
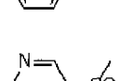
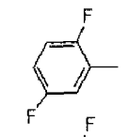
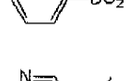
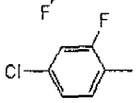
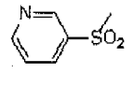
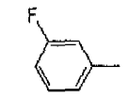
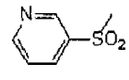
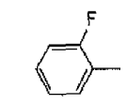
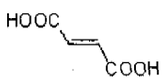
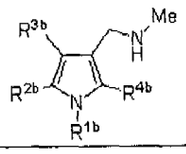
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 29 |  |  | H | H | 2HCl |
| 30 |  |  | H | H | HCl |
| 31 |  |  | H | H | 2HCl |
| 32 |  |  | H | H | 2HCl |
| 33 |  |  | H | H | HCl |
| 34 |  |  | H | H | 2HCl |
| 35 |  |  | H | H | HCl |
| 36 |  |  | H | Me |  |

**Tabla 18**



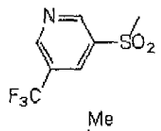
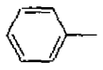
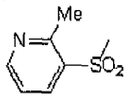
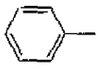
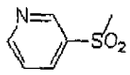
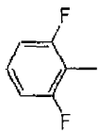
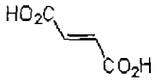
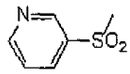
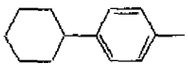
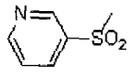
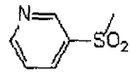
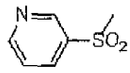
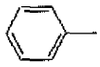
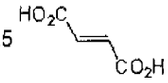
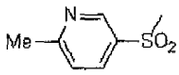
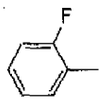
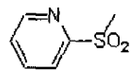
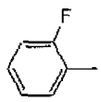
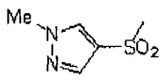
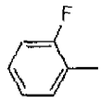
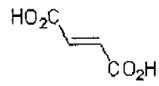
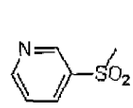
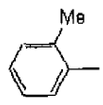
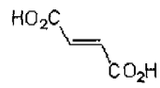
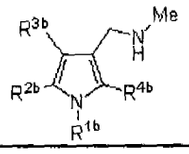
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 37 |  |  | H | H | HCl |
| 38 |  |  | H | H | 2HCl |
| 39 |  |  | H | H |  |
| 40 |  |  | H | H | 2HCl |
| 41 |  |  | F | H | 2HCl |
| 42 |  |  | F | H | |
| 43 |  |  | F | H | 0.5  |
| 44 |  |  | H | H | 2HCl |
| 45 |  |  | H | H | HCl |
| 46 |  |  | H | H |  |
| 47 |  |  | H | H |  |

**Tabla 19**



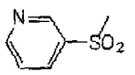
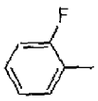
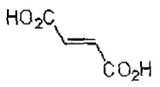
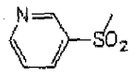
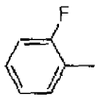
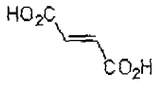
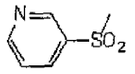
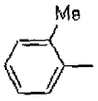
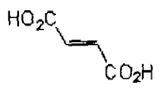
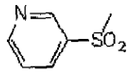
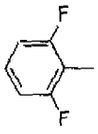
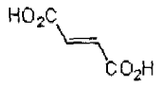
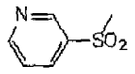
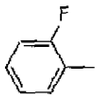
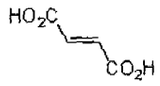
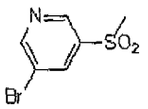
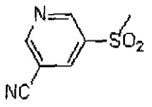
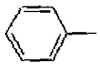
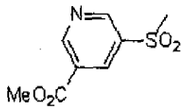
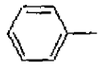
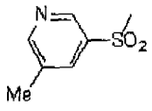
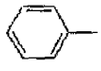
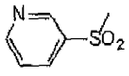
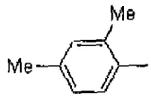
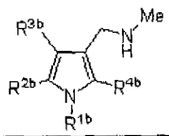
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 48 |  |  | Cl | H |  |
| 49 |  |  | F | H |  |
| 50 |  |  | F | H |  |
| 51 |  |  | H | Cl |  |
| 52 |  |  | H | Cl |  |
| 53 |  |  | H | H | HCl |
| 54 |  |  | H | H | HCl |
| 55 |  |  | H | H | HCl |
| 56 |  |  | H | H | 2HCl |
| 57 |  |  | H | H | HCl |

**Tabla 20**



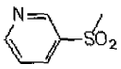
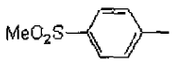
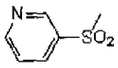
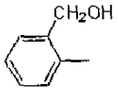
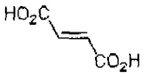
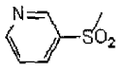
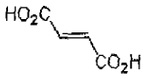
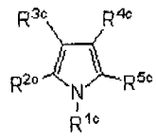
| Ej. N.º | $R^{1b}$ | $R^{2b}$ | $R^{3b}$ | $R^{4b}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|
| 58 |  |  | H | H | 2HCl |
| 59 |  |  | H | H |  |
| 60 |  |  | H | H |  |

**Tabla 21**



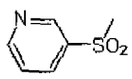
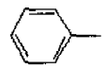
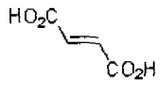
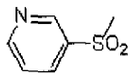
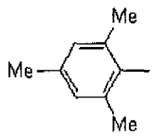
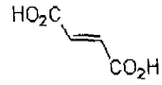
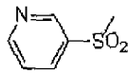
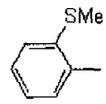
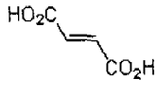
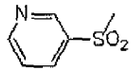
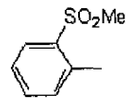
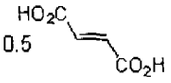
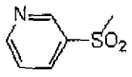
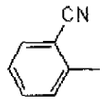
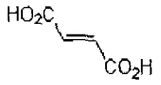
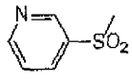
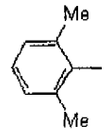
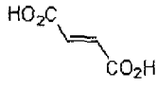
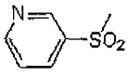
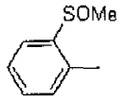
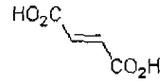
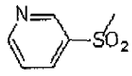
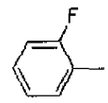
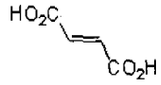
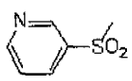
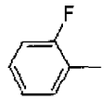
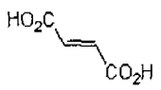
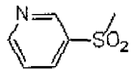
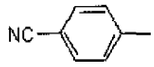
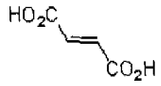
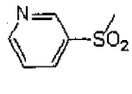
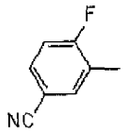
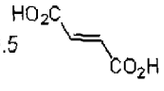
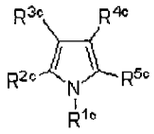
| Ej. N.º | $R^{1c}$ | $R^{2c}$ | $R^{3c}$ | $R^{4c}$ | $R^{5c}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 61 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 62 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 63 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 64 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H | 0.5  |
| 65 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 66 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 67 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 68 |  |  | CN | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 69 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | CN |  |
| 70 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 71 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H | 0.5  |

**Tabla 22**



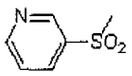
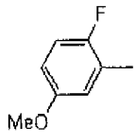
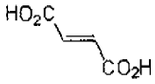
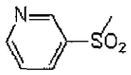
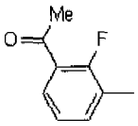
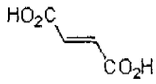
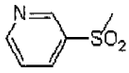
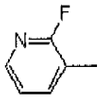
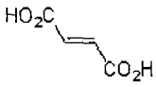
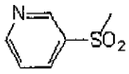
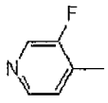
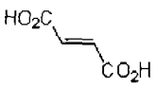
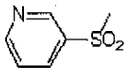
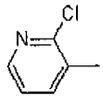
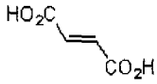
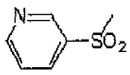
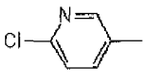
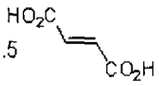
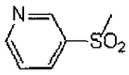
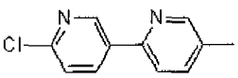
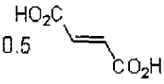
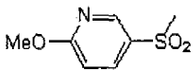
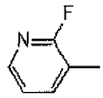
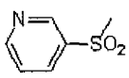
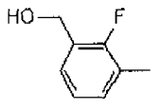
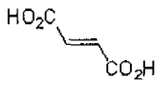
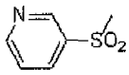
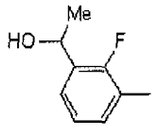
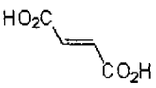
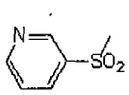
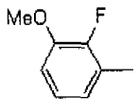
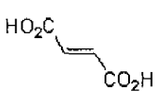
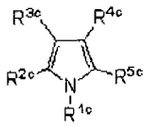
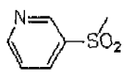
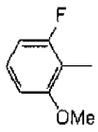
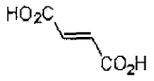
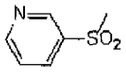
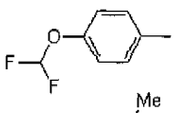
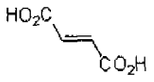
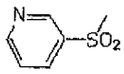
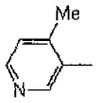
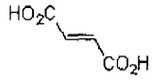
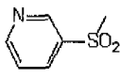
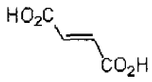
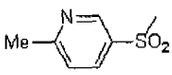
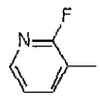
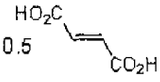
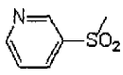
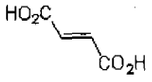
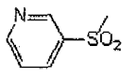
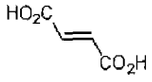
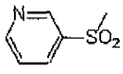
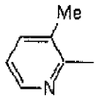
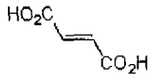
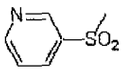
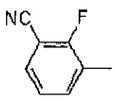
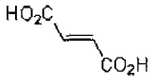
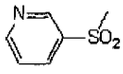
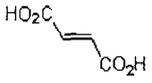
| Ej. N.º | $R^{1c}$ | $R^{2c}$ | $R^{3c}$ | $R^{4c}$ | $R^{5c}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 72 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 73 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 74 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 75 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 76 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 77 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H 1.5 |  |
| 78 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H 0.5 |  |
| 79 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H | HCl |
| 80 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 81 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 82 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |

**Tabla 23**



| Ej. N.º | $R^{1c}$ | $R^{2c}$ | $R^{3c}$ | $R^{4c}$ | $R^{5c}$ | Sal por adición |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 83 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 84 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 85 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 86 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 87 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H 0.5 |  |
| 88 |  |  | Cl | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 89 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 90 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 91 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |
| 92 |  |  | H | $CH_2NHMe$ | H |  |

359
464
1-8-1

**Ejemplo experimental 1**

Prueba de actividad inhibitoria de protón potasio - adenosina trifosfatasa ($H^+$,$K^+$-ATPasa)

De acuerdo con el método [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] de Wallmark y otros, se preparó una fracción microsómica de membrana mucosa gástrica de estómago de cerdo. Primero se extrajo el estómago, se lavó con agua corriente, se sumergió en 3 moles/l de salmuera y se secó la superficie de la membrana mucosa con una toalla de papel. La membrana mucosa gástrica se separó, se picó y se homogenizó en una solución 0.25 moles/l de sacarosa (pH 6.8) que contiene 1 mmol/l de EDTA y 10 mmoles/l de ácido tris-clorhídrico usando politrón (Kinematica). El homogenato obtenido se centrifugó a 20,000×g durante 30 min y el sobrenadante se centrifugó a 100,000×g durante 90 min. El precipitado se suspendió en 0.25 moles/l de solución de sacarosa, se superpuso a una solución 0.25 moles/l de sacarosa que contenía 7.5% de Ficoll y se centrifugó a 100.000×g durante 5 h. La fracción que contiene la interfaz entre ambas capas se recuperó y se lavó por centrifugación con 0.25 moles/l de solución de sacarosa.

La fracción microsómica obtenida se usó como producto estándar de protón potasio - adenosina trifosfatasa.

A 40 μλ de un regulador de pH 50 mmoles/l de HEPES-tris (5 mmoles/l de cloruro de magnesio, 10 mmoles/l de cloruro de potasio, 10 μmoles/l de valinomicina, pH=6.5) que

contenía 2.5 μg/ml (basado en la concentración de proteínas) del producto estándar de enzima se añadió un compuesto de prueba (5 μλ) disuelto en una solución acuosa al 10% de dimetilsulfóxido y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 min. La reacción enzimática se inició por la adición de 5 μλ de una solución de sal 2 mmoles/l de adenosina trifosfato tris (50 mmoles/l de regulador de pH HEPES-tris (5 mmoles/l de cloruro de magnesio, pH 6.5)). La reacción enzimática se llevó a cabo a 37°C durante 20 min y 15 μλ de una solución de verde de malaquita (0.12% solución de verde de malaquita en ácido sulfúrico (2.5 moles/L), 7.5% de molibdato de amonio y 11% de Tween 20 se mezclaron en una relación de 100:25:2) se añadió para atemperar la reacción. Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 15 min, se determinó el producto de reacción resultante de fósforo inorgánico con verde de malaquita colorimétricamente a una longitud de onda de 610 nm. Además, la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en la solución de reacción libre de cloruro de potasio se midió de la misma manera, que se restó de la cantidad de ácido fosfórico en presencia de cloruro de potasio para determinar la actividad de protón de potasio - adenosina trifosfatasa. La tasa de inhibición (%) se determinó a partir del valor de actividad de los valores de control y de actividad de diversas concentraciones del compuesto de prueba y el 50% de concentración inhibidora ($IC_{50}$) del protón potasio - adenosina trifosfatasa. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

**Ejemplo experimental 2**

Se obtuvieron células derivadas de cáncer humano de la línea celular HepG2 (ATCC No. HB-8065) usando medio de Tagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmoles/l de piruvato de sodio (Invitrogen), 2 mmoles/l de L-glutamina (Invitrogen), 50 IU/ml de penicilina (Invitrogen) y 50 µg/ml de estreptomicina (Invitrogen) a 5% de $CO_2$, a 37°C. El reactivo de prueba se preparó con DMSO a 10 mM y luego se diluyó con medio de DMEM que contiene 0.5% de FBS, 1 mmoles/l de piruvato de sodio, 2 mmoles/l de L-glutamina, 50 UI/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina a una concentración final de DMSO de 0.1%. HepG2 ($2\times10^4$ células/cavidad) se cultivó en una placa blanca de 96 cavidades (Costar) con el reactivo de prueba de 5% de $CO_2$, a 37°C. Después del cultivo durante un día, el contenido intracelular de ATP se midió usando ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). Los resultados se muestran en la Tabla 24 ($n\geq3$, valor promedio ± DS) como valor relativo (%) para controlar (sin adición de fármaco) a 30 µM.

**Tabla 24**

| Ejemplo No. | Actividad inhibitoria de H+/K+-ATPasa ($IC_{50}$, nM) | Contenido de ATP (%, 30 µM) |
|---|---|---|
| 2 | 13 | 45.2 |
| 5 | 65 | 73.9 |
| 24 | 34 | 76.5 |
| 8 | 22 | 87.9 |
| 29 | 41 | 71.5 |

| | | |
|---|---|---|
| 34 | 8.8 | 53.6 |
| 41 | 43 | 86.7 |
| 44 | 48 | 78.5 |
| 47 | 58 | 81.8 |
| 74 | 210 | 95.2 |

A partir de los resultados de la Tabla 24, es obvio que el compuesto (I) de la presente invención tiene superior actividad inhibitoria de $H^+/K^+$-ATPasa y también muestra baja citotoxicidad.

Aplicación industrial

Dado que el compuesto (I) de la presente invención muestra un efecto inhibidor superior de la bomba de protones (con referencia a inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol, etc., se reivindica un enlace covalente con un residuo de cisteína de H+/K+-ATPasa y referente la actividad inhibidora de la enzima, dado que el compuesto (I) inhibe la actividad de la bomba de protones (H+/K+-ATPasa) y en forma inhibidora de antagonista de K+ para en consecuencia suprimir la secreción ácida, en adelante se refiere como bloqueador ácido que compite por potasio: P-CAB o un antagonista de bomba de ácido (ACPA o APA)), puede proveer composiciones farmacéuticas clínicamente útiles para la prevención y/o el tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por

358

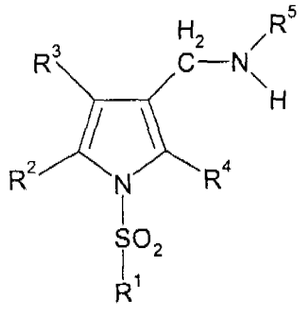
reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo. Dado que el compuesto (I) muestra baja toxicidad y es superior en hidrosolubilidad, cinética *in vivo* y eficacia, es útil como composición farmacéutica. Además, dado que el compuesto (I) es estable aun en condiciones ácidas, lo cual permite la administración oral del compuesto como comprimido, y similares, sin formular una preparación con cubierta entérica. Esto tiene como consecuencia que se pueden preparar comprimidos y similares más pequeños, lo cual es ventajoso por permitir que se trague con facilidad por los pacientes con dificultad al tragar, particularmente ancianos y niños. Además, dado que no hay efecto de liberación sostenida por las preparaciones con cubierta entérica, la acción supresora de secreción gástrica es rápida y el alivio de los síntomas tales como dolor y similares es rápida.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Nos. 2005-250356 y 2006-100626 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

359

## REIVINDICACIONES

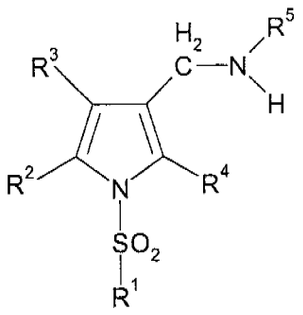
1.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

2.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido o un grupo tienilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno es un grupo piridilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^2$ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) un alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^2$ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo de $C_{1-6}$, un átomo de halógeno, alcoxi, ciano, acilo, nitro y amino.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^5$ es un grupo metilo.

9.- 1-{5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una de sus sales.

10.- 1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

11.- N-Metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

12.- 1-[5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus

sales.

13.- 1-[5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

14.- N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

15.- Un profármaco, caracterizado porque es el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

16.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus profármacos.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un inhibidor de la secreción de ácidos.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un bloqueador ácido que compite por potasio.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un agente para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo,

363
993

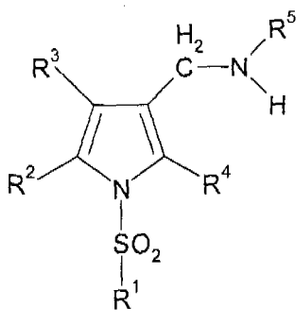
gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

20.- Un método de tratamiento o prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un método para inhibir hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, caracterizado porque comprenden la administración de una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus profármacos a un mamífero.

21.- Uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus profármacos para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto que tiene un efecto inhibidor de secreción de ácidos superior y que muestra una actividad anti-ulcerativa, y similares. La presente invención provee un compuesto representado por la fórmula (I)

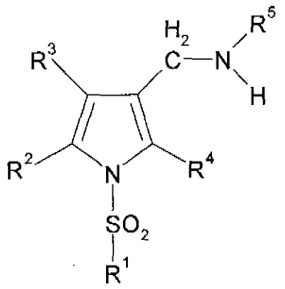


(I)

en donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

## REIVINDICACIONES

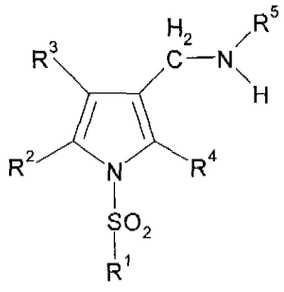
1.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido, un grupo tienilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

2.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo opcionalmente tiene

sustituyente(s), $R^2$ es un grupo arilo de $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido o un grupo tienilo opcionalmente sustituido, $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de $R^3$ y $R^4$ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro y $R^5$ es un grupo alquilo o una de sus sales.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque donde $R^1$ es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno es un grupo piridilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^2$ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) un átomo de halógeno y (ii) un alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque $R^2$ es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo de $C_{1-6}$, un átomo de halógeno, alcoxi, ciano, acilo, nitro y amino.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^3$ y $R^4$ son cada uno un átomo de hidrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque $R^5$ es un grupo metilo.

9.- 1-{5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina o una de sus sales.

10.- 1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

11.- N-Metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

12.- 1-[5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

13.- 1-[5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina o una de sus sales.

14.- N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o una de sus sales.

15.- Un profármaco, caracterizado porque es el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

16.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus profármacos.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un inhibidor de la secreción de ácidos.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un bloqueador ácido que compite por potasio.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque es un agente para el tratamiento o la prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; o un inhibidor de hemorragia gastrointestinal superior debida a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

20.- Un método de tratamiento o prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por

~~998~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

| | |
|---|---|
| Radicación | 08 030 504 |
| Trámite | 011 |
| Evento | 378 |
| Actuación | 519 |
| Oficio | |
| Folios | 3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Patente de Invención | ☑ | | Patente de Modelo de Utilidad |
| Vía Nacional | | | |
| Vía PCT (Fase Nacional) | ☑ | Capítulo I | ☑ Capítulo II |
| No. Solicitud Internacional | PCT/JP2006/317408 | | |
| Fecha de Presentación Internacional | 29/Agosto/2006 | | |

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

## 1. Documentos estudiados

| | | |
|---|---|---|
| Descripción: | Folios 275 a 606 | 27/Marzo/2008 |
| | Folios 633 a 988 | 10/Agosto/2009 |
| Reivindicaciones: | Folios 607 a 611 | 27/Marzo/2008 |
| | Folios 623 a 626 | 28/Mayo/2008 |
| | Folios 989 a 997 | 10/Agosto/2009 |
| Prioridad: | JP 2005-250356 | 30/Agosto/2005 |
| | JP 2006-100626 | 31/Marzo/2006 |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

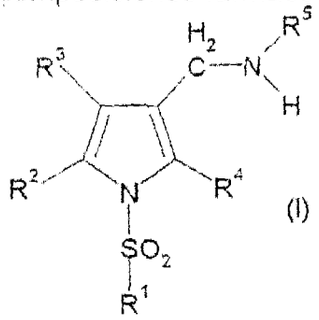
## 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de 1-H-Pirrol sustituidos con 1-heterociclisulfonilo, 2-aminoetilo, 5-(Hetero)arilo como inhibidores de la secreción de ácido" (modificado en el folio 145).

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos que

tienen superior efecto supresor de la secreción ácida (particularmente, un efecto inhibidor de la bomba de protones).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que lo contienen.



(I)

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 207/48, C07D 401/04, C07D 409/04, A61K 31/40, A61P 1/04.

4. **Excepción a la Patentabilidad** (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la Reivindicación 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso** (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la Reivindicación 21 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. **De la Solicitud de Patente**

**Reivindicaciones** (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 – 6 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando se encuentran los términos "grupo heterociclilo monocíclico", "heterociclo", "opcionalmente tiene sustituyentes", "arilo $C_{6-14}$ opcionalmente sustituido", "grupo tienilo opcionalmente sustituido", "piridilo opcionalmente sustituido", "alquilo inferior opcionalmente sustituido", "acilo", "halógeno", "alquilo", "alcoxi", "amino", en los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generalización de los ejemplos que se encuentran soportados en la descripción.

La Reivindicación 2 no es concisa porque la materia reclamada en ella corresponde a una limitación de la materia reclamada en la Reivindicación 1. Se sugiere realizar la respectiva dependencia para darle concisión o eliminarla del pliego reivindicatorio.

En las Reivindicaciones 15 – 16 el término "profármaco", no permite delimitar el alcance de la invención, puesto que no se definen las posibles estructuras químicas que pueden llegar a formarse, lo que da origen a un número indefinido de compuestos. Por lo tanto se sugiere eliminar el mencionado término del alcance del capítulo reivindicatorio, porque no encuentra soporte en la descripción.

Las Reivindicaciones 17 – 19 no son claras porque indican el uso que puede darse al compuesto reclamado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación Internacional: Agosto 29 de 2006, y no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**
Director de Nuevas Creaciones (C)

Elaborado por: Ricardo Velasco González
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.