08/30504

CSA625126

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-30504

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE 1-H- PIRROL SUSTITUIDOS CON 1-HETEROCICLISULFONILO, 2-aMINOETILO, 5-(HETERO-)ARILO COMO INHIBIDORES DE LA SECRECION DE ACIDO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/40 // A61P1/04

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** EMILIO E FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 27/03/2009

(FORMA P-10)

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030504- -00000-0000
Fecha: 2008-03-27 17:41:00 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 619

ación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

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

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

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

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **Masahiro KAJINO**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

2. **Atsushi HASUOKA**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

3. **Haruyuki NISHIDA**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/317408 Fecha: 29 de agosto de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/026916 A1 Fecha: 8 de marzo de 2007

(6) Título (54)

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

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 207/048 A61K31/40 //A61P1/04

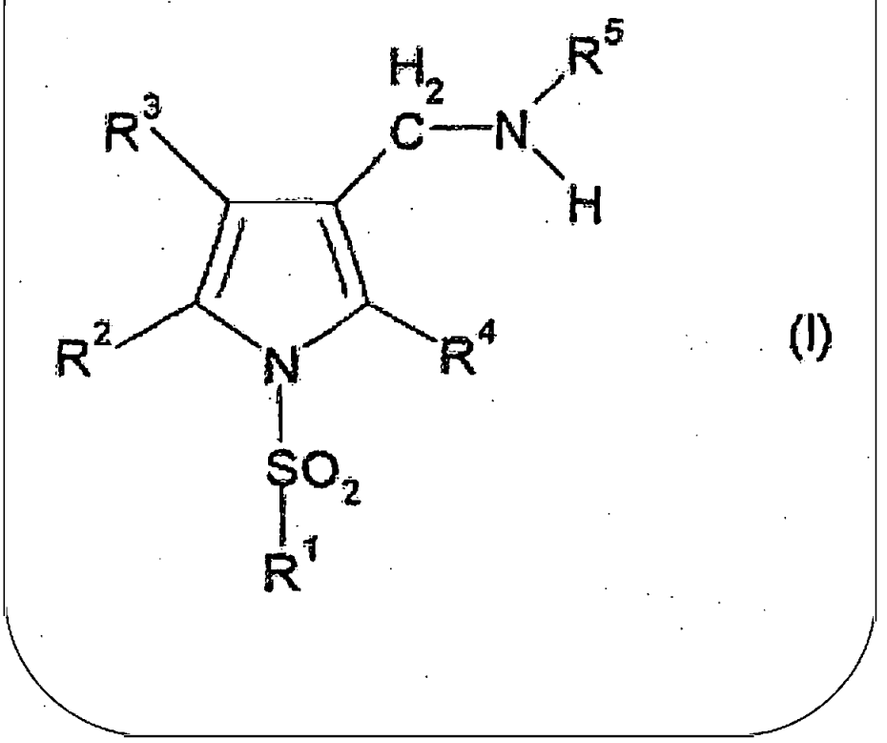
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	30 de agosto de 2005	2005-250356
	JP	31 de marzo de 2006	2006-100626

9 **Comprobante de pago No.:** 08-20.941 **Fecha:** 10 de marzo de 2008

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

AHP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/026916 A1

   Descripción:

   Páginas 245 en el idioma original

   Páginas 356 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 21

   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
08085

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

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

NOTARIO SESENTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 MAR 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 MAR 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

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

en/in Osaka, Japan

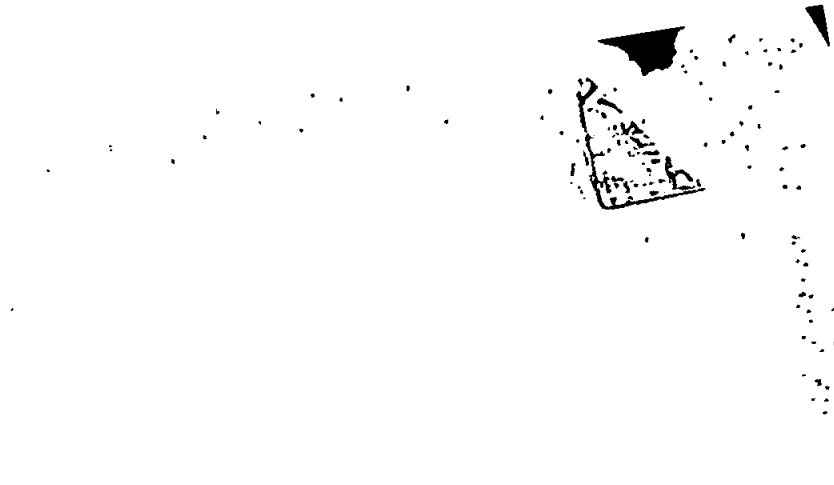
por/by

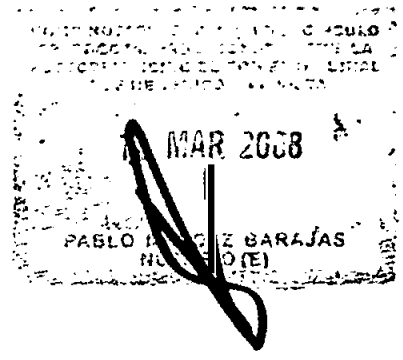
Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 MAR 2008

© CAVELIER ABOGADOS




MAR 2008
PABLO
Z BARAJAS
NO
O (E)



REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

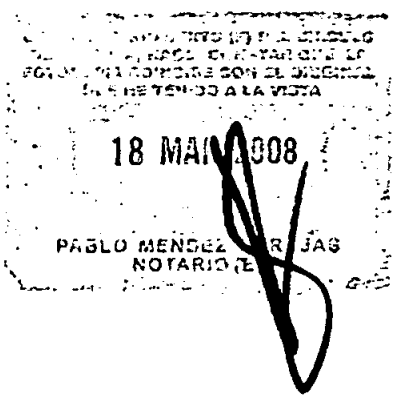
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA

18 MAR 2008


18 MAI 008
PABLO MENDEZ
NOTARIO

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

5. at **Osaka** 6. DEC. 17. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 04149

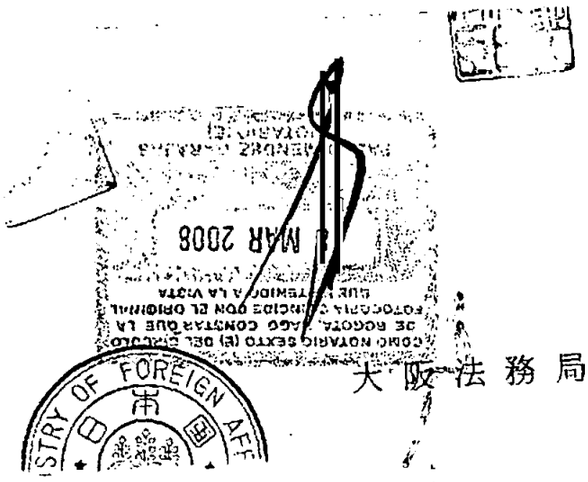
9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

... 3 MAR 2008



大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　３３４　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩

は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

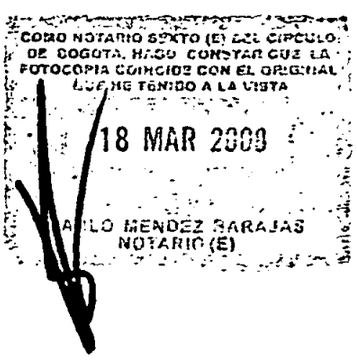
平成　１６　年　１２　月　１４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 MAR 2009
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~6412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIDO A LA VISTA
18 MAR 2008
MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

A [illegible]149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

JEFE DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

18 MAR 2008

GIMENEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

11

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　**藤田清臣**

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登簿 第 334 号

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

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　**梅津和宏**

CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

18 MAR 2005

12

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

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

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

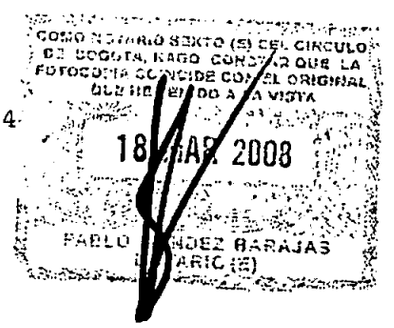
Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

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

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004



10-8, Edobori 1-chome

13

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 MAR 2008
MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

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

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

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

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

NOTARIO SEXTO DE BOGOTÁ, D.C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

18 MAR 2008

PABLO MENDEZ CARVAJAL

NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) ...
Diego Echeverri
CONCUERDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
Notario Sexto

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Echeverri
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COTEJO CON EL ORIGINAL EL CIRCULO
DE BOGOTA, D.C. CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

8 MAR 2008

PABLO ENRIQUE RUIZ BARAJAS
NOTARIO (E)

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

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

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~6431~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
18 MAR 2005
PABLO [illegible] NOTARIO (E)

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

Diego Fernando

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Bogotá 08 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

31339

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

FOTOCOPIA QUE LA
CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE SE ME PRESENTO A LA VISTA

18 MAR 2008

PABLO
NOTARIO

VELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

601/16

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1. _____

domiciliado(s) en
1. _____

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: _____

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
1. Masahiro KAJINO
2. Atsushi HASUOKA
3. Haruyuki NISHIDA

of
1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan
2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan
3. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

1-HETEROCYCLYLSULFONYL-2-AMINOMETHYL-5-(HETERO-)ARYL SUBSTITUTED 1-H-PYRROLE DERIVATIVES AS ACID SECRETION INHIBITORS

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

_____ day of _____ 200__

en/in _____

_____

Firma/Signature

1. Masahiro KAJINO Masahiro Kajino
2. Atsushi HASUOKA Atsushi Hasuoka
3. Haruyuki NISHIDA Haruyuki Nishida

© CAVELIER ABOGADOS

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２０年 第　20　号

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. FEB. – 1. 2008
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 0506
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs

REGISTER NUMBER 20 / 2008

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Masahiro KAJINO and Haruyuki NISHIDA.

And, I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Tameshige KURIYAMA in my presence to be the true signature of Atsushi HASUOKA.

Dated this 1st day of February, 2008

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

19

総第364号

証　　明

大阪法務局所属公証人　　見満正治

平成20年2月1日付

平成20年登簿第　20　号

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

平成20年2月1日
平成　年　月　日

大阪法務局長　髙野　伸

CERTIFICATE

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

Date 08. 2. 1

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 11/02.08 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

Nosotros, los suscritos

1. Masahiro KAJINO
2. Atsushi HASUOKA
3. Haruyuki NISHIDA

de

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón
2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón
3. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón

declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención "***Derivados de 1-h-pirrol, 1-heterociclilsulfonil,2-aminometil,5-(hetero-)aril sustituido como inhibidores de secreción de ácido***". Declaramos así mismo que cedemos sin reservas ni limitaciones a favor de **Takeda Pharmaceutical Company Limited**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón, todos los derechos, inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Firmas:

1. Masahiro KAJINO [Firma ilegible]
2. Atsushi HASUOKA [Firma ilegible]
3. Haruyuki NISHIDA [Firma ilegible]

REGISTRO NÚMERO 20 / 2008

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas genuinas de los señores Masahiro KAJINO y Haruyuki NISHIDA.

Y por el presente certifico que la firma de este documento por solicitud ha sido aprobada por Tameshige KURIYAMA en mi presencia como la firma genuina de Atsushi HASUOKA.

Dado hoy 1 de febrero de 2008

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

(Firma ilegible)

Masaharu KEMMA

Notario adscrito a la

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

Sello: Yozo Hisasue, Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka, NOTARIO, 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka, Japón.

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido firmado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 08.2.1

Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público:

2. ha sido firmado por Masaharu KEMMA
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Masaharu KEMMA, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka 6. 1 de febrero de 2008

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 0506

9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: (Firmado) Toshihiko TANAKI por el Ministro de Relaciones Exteriores

---

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

COLO 14656-841-033-7

FEB 19/08

MMA\MMA\ID-119452\WPC14656

María E. Martelo.
TRADUCCION No.: 11/02.08
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

73446

LA FIRMA ANTERIOR CORRESPONDE A LA PERSONA QUE FIRMA EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2008 MAR -3 A 10:05

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

NOTARIA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ASUNTOS JURIDICOS DE OSAKA Libro de registro 2008 No.20

CERTIFICACION

Los solicitantes,Masahiro Kajino y Haruyuki Nishida firmaron al documento adjunto ante la presencia del suscrito.
Tambien Tameshige Kuriyama, delegado del solicitante Atsushi Hasuoka manifesto que el mismo solicitante reconoce la firma que aparece en el documento adjunto es como suyo..
Por lo tanto, certifico la autencidad de estas firmas.
Febrero 1,2008

En el despacho notarial 1-10-8,Edobori,Nishi-Ku, Osaka-Shi
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma-firma y sello-

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES 2008 MAR -3 A 10:06 JEFE UNIDAD LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

CERTIFICADO SO No.364

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma Febrero 1,2008 Libro de Registro No.20

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario en ejercicio de su facultad ,y su sello estampado tambien es legitimo.

Febrero 1, 2008
Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
S.Takano –sello oficial-

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

La presente traducción oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE No.0506 del gobierno del Japon con fecha Febrero 1, 2008 y firmado por Toshihiko Tanaki..

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/026916 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/48 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2006/317408

(22) International Filing Date: 29 August 2006 (29.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2005-250356 30 August 2005 (30.08.2005) JP
2006-100626 31 March 2006 (31.03.2006) JP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KAJINO, Masahiro** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **HASUOKA, Atsushi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **NISHIDA, Haruyuki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

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

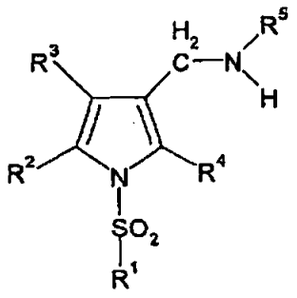
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 1-HETEROCYCLYLSULFONYL, 2-AMINOMETHYL, 5- (HETERO-) ARYL SUBSTITUTED 1-H-PYRROLE DERIVATIVES AS ACID SECRETION INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound having a superior acid secretion inhibitory effect and showing an antiulcer activity and the like. The present invention provides a compound represented by the formula (I) wherein R^1 is a nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s), R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group, R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and R^5 is an alkyl group or a salt thereof.

WO 2007/026916 A1

DESCRIPTION

1-HETEROCYCLYLSULFONYL, 2-AMINOMETHYL, 5-(HETERO-)ARYL SUBSTITUTED 1-H-PYRROLE DERIVATIVES AS ACID SECRETION INHIBITORS

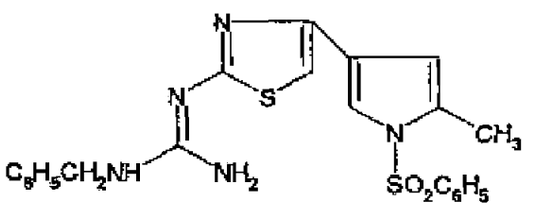
Technical Field

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

Background Art

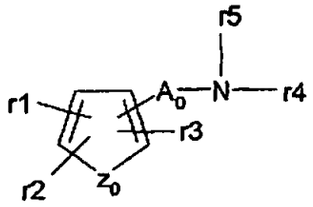
Proton pump inhibitors represented by omeprazole, which suppress secretion of gastric acid for the treatment of peptic ulcer, reflux esophagitis and the like, have been widely used in clinical situations. However, the existing proton pump inhibitors are associated with problems in terms of effect and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

As pyrrole compounds having a proton pump inhibitory action, EP-A-0259085 describes a compound represented by the formula:



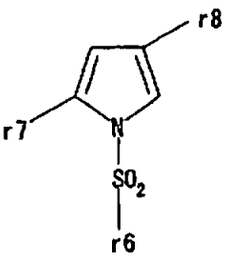
and the like.

As compounds having a thromboxane A2 (TXA2) antagonistic action and a TXA2 synthase inhibitory action, JP-A-8-119936 describes a compound represented by the formula:



wherein r1 is carboxy, protected carboxy, carboxy(lower)alkyl, protected carboxy(lower)alkyl, carboxy(lower)alkenyl or protected carboxy(lower)alkenyl, r2 is hydrogen; lower alkyl; heterocyclic (lower)alkyl optionally having aminoimino or protected aminoimino; heterocyclic (lower)alkenyl; or heterocyclic carbonyl, r3 is hydrogen or lower alkyl, r4 is acyl, r5 is hydrogen, A_0 is lower alkylene, and Z_0 is S or NH, provided when r1 is carboxy or protected carboxy, then Z_0 is NH.

Moreover, as a therapeutic drug for neoplastic diseases or autoimmune diseases, WO2004/103968 describes a compound represented by the formula:



wherein r6 is aryl, aralkyl or heteroaryl, r7 is aryl or heteroaryl, and r8 is aryl, heteroaryl or optionally substituted aminomethyl.

Disclosure of the Invention

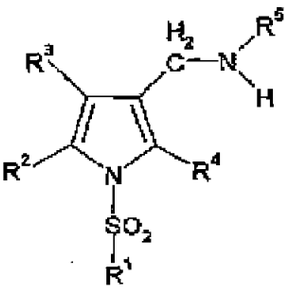
Problems to be Solved by the Invention

A pharmaceutical agent that effectively suppresses gastric acid secretion as known proton pump inhibitors, which is improved in instability under acidic conditions, dispersion of effects due to metabolic enzyme polymorphism and drug interaction, which are problems of known proton pump inhibitors, is expected to show more superior treatment effect

on peptic ulcer, reflux esophagitis and the like. As the situation stands, however, a proton pump inhibitor capable of sufficiently satisfying these requirements has not been found. It is therefore an object of the present invention to provide a compound having a superior acid secretion suppressive effect (particularly, proton pump inhibitory effect), which has been improved in these problems.

Means of Solving the Problems

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



(I)

wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s),

R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group,

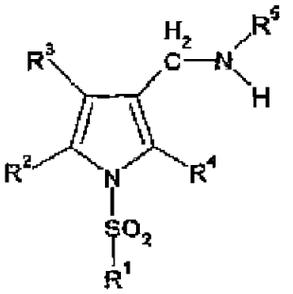
R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and

R^5 is an alkyl group, or a salt thereof [hereinafter to be abbreviated as compound (I)] unexpectedly has a very strong acid secretion suppressive effect (proton pump inhibitory effect), and is fully satisfactory as a pharmaceutical agent, which resulted in the completion of the present invention.

Accordingly, the present invention relates to the

following.

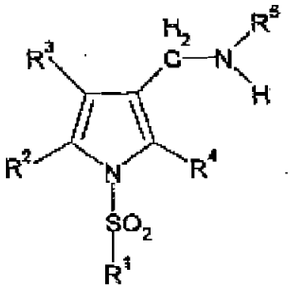
[1] A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s), R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group, R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and R^5 is an alkyl group, or a salt thereof.

[2] A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s), R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted thienyl group, R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom,

a cyano group or a nitro group, and R^5 is an alkyl group, or a salt thereof.

[3] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group.

[4] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group is a pyridyl group.

[5] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^2 is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from (i) a halogen atom and (ii) a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen atoms.

[6] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^2 is a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl, a halogen atom, alkoxy, cyano, acyl, nitro and amino.

[7] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^3 and R^4 are each a hydrogen atom.

[8] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^5 is a methyl group.

[9] 1-{5-(2-Fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof.

[10] 1-(4-Fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

[11] N-Methyl-1-[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine or a salt thereof.

[12] 1-[5-(2-Fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

[13]1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

[14] N-Methyl-1-[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine or a salt thereof.

[15] A prodrug of the compound of the above-mentioned [1] or [2].

[16] A pharmaceutical composition comprising the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof.

[17] The pharmaceutical composition of the above-mentioned [16], which is an acid secretion inhibitor.

[18] The pharmaceutical composition of the above-mentioned [16], which is a potassium-competitive acid blocker.

[19] The pharmaceutical composition of the above-mentioned [16], which is an agent for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

[20] A method of treating or preventing peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or a method of inhibiting upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof to a mammal.

[21] Use of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof for the production of a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

Effect of the Invention

Since compound (I) shows a superior proton pump

inhibitory effect (while conventional proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole etc. form a covalent bond with a cysteine residue of H+/K+-ATPase and irreversibly inhibit the enzyme activity, since compound (I) inhibits the proton pump (H+/K+-ATPase) activity reversibly and in a K+ antagonist inhibitory manner to consequently suppress acid secretion, it is sometimes referred to as a potassium-competitive acid blocker: P-CAB or an acid pump antagonist (ACPA or APA)), it can provide a clinically useful pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, gastric ulcer due to postoperative stress, duodenal ulcer, anastomotic ulcer, ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory agents, ulcer due to postoperative stress etc.); Zollinger-Ellison syndrome; gastritis; erosive esophagitis; reflux esophagitis such as erosive reflux esophagitis and the like; symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD) such as non-erosive reflux disease or gastroesophageal reflux disease free of esophagitis and the like; functional dyspepsia; gastric cancer (including gastric cancer associated with promoted production of interleukin-1β due to gene polymorphism of interleukin-1); stomach MALT lymphoma; gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress (e.g. stress caused by major surgery requiring postoperative intensive management, and cerebrovascular disorder, head trauma, multiple organ failure and extensive burn, each requiring intensive treatment) and the like. Furthermore, compound (I) is used for the prophylaxis and/or treatment of airway disorders; asthma and the like, pre-anesthetic administration, eradication of *Helicobacter pylori* or eradication assistance and the like. Since compound (I) shows low toxicity and is superior in water-solubility, in vivo kinetics and efficacy expression, it is useful as a pharmaceutical composition. Moreover, since

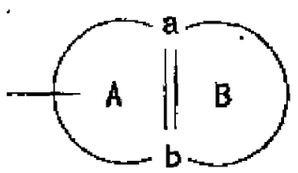
compound (I) is stable even under acidic conditions, which enables oral administration of the compound as a conventional tablet and the like without formulating an enteric-coated preparation. This has a consequence that the preparation of tablet and the like can be made smaller, which is advantageous in that it is easily swallowed by patients having difficulty in swallowing, particularly the elderly and children. In addition, since a sustained release effect afforded by enteric-coated preparations is absent, expression of a gastric acid secretion-suppressive action is rapid, and alleviation of symptoms such as pain and the like is rapid.

Best Mode for Embodying the Invention

In the formula (I), as the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" for R^1,

(1) a nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group, and

(2) a fused ring group represented by the formula:



wherein ring A is a nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group, ring B is a benzene ring or a heterocycle, a and b are each a bridgehead ring-constituting atom (e.g., a carbon atom, a nitrogen atom and the like), and ═ shows a single bond or a double bond, provided that a bond to an $-SO_2-$ group in the formula (I) is present in a ring A-constituting atom (ring atom) other than the bridgehead ring-constituting atoms a and b, can be mentioned.

As used herein, ring A needs only to contain, as a ring A-constituting atom (ring atom), at least one (preferably 1 to 4, more preferably 1 or 2) nitrogen atom, and one or both of the bridgehead ring-constituting atoms a and b may be nitrogen atoms.

The "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" optionally has substituent(s), and the substituent(s) may be present in any of ring A and ring B.

As the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group" of the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" and the above-mentioned ring A, for example, an aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group, a saturated or unsaturated non-aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group (aliphatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group) and the like containing, as a ring-constituting atom (ring atom), at least one (preferably 1 to 4, more preferably 1 or 2) nitrogen atom can be mentioned.

As the "aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group", for example, aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic groups such as pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl (1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-4-yl etc.), pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl (1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-4-yl etc.), tetrazolyl, pyridyl (2-, 3- or 4-pyridyl etc.), pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like, and N-oxide forms thereof and the like can be mentioned. Of these, a 5- or 6-membered aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group is preferable, and thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl and pyridazinyl are preferable, and pyridyl is particularly preferable.

As the "saturated or unsaturated non-aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group", partially reduced forms (e.g., imidazolinyl, tetrahydropyrimidinyl and the like) of the above-mentioned "aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group" and, for example, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidyl (2-, 3- or 4-piperidyl), morpholinyl,

thiomorpholinyl, piperazinyl (1-piperazinyl etc.), homopiperazinyl and the like can be mentioned. Of these, a 5- or 6-membered non-aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group is preferable.

As the "heterocycle" optionally condensed with a nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group, for example, an aromatic heterocycle or non-aromatic heterocycle can be mentioned.

As the "aromatic heterocycle", for example, 5- or 6-membered aromatic heteromonocyclic rings such as a furan ring, a thiophene ring, a pyrrole ring, an oxazole ring, an isoxazole ring, a thiazole ring, an isothiazole ring, an imidazole ring, a pyrazole ring, a 1,2,3-oxadiazole ring, a 1,2,4-oxadiazole ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, a furazan ring, a 1,2,3-thiadiazole ring, a 1,2,4-thiadiazole ring, a 1,3,4-thiadiazole ring, a 1,2,3-triazole ring, a 1,2,4-triazole ring, tetrazole ring, pyridine ring, pyridazine ring, pyrimidine ring, pyrazine ring, triazine ring and the like and, for example, 8- to 12-membered aromatic fused heterocycles such as a benzofuran ring, an isobenzofuran ring, a benzo[b]thiophene ring, an indole ring, an isoindole ring, a 1H-indazole ring, a benzindazole ring, a benzoxazole ring, a 1,2-benzoisoxazole ring, a benzothiazole ring, a benzopyran ring, a 1,2-benzoisothiazole ring, a 1H-benzotriazole ring, a quinoline ring, an isoquinoline ring, a cinnoline ring, a quinazoline ring, a quinoxaline ring, a phthalazine ring, a naphthyridine ring, a purine ring, a pteridine ring, a carbazole ring, an α-carboline ring, a β-carboline ring, a γ-carboline ring, an acridine ring, a phenoxazine ring, a phenothiazine ring, a phenazine ring, a phenoxathiine ring, a thianthrene ring, a phenanthridine ring, a phenanthrone ring, an indolizine ring, a pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring, a pyrazolo[1,5-a]pyridine ring, an imidazo[1,2-a]pyridine ring, an imidazo[1,5-a]pyridine ring, an imidazo[1,2-b]pyridazine ring, an imidazo[1,2-a]pyrimidine ring, a 1,2,4-triazolo[4,3-

a]pyridine ring, a 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine ring and the like (preferably, a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic heteromonocyclic ring is condensed with a benzene ring or a heterocycle wherein the same or different two heterocycles of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic heteromonocyclic ring are condensed, more preferably a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is condensed with a benzene ring, preferably imidazopyrimidinyl etc.) and the like can be mentioned.

As the "non-aromatic heterocycle", for example, 3- to 8-membered saturated or unsaturated non-aromatic heterocycles such as an oxirane ring, an azetidine ring, an oxetane ring, a thietane ring, a pyrrolidine ring, a tetrahydrofuran ring, a thioran ring, a piperidine ring, a tetrahydropyran ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a 3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrole ring, a homopiperidine ring, a homopiperazine ring and the like, or non-aromatic heterocycles wherein the double bonds of the aforementioned aromatic heteromonocyclic ring or aromatic fused heterocycle are partly or entirely saturated such as a dihydropyridine ring, a dihydropyrimidine ring, a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring, a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ring and the like, and the like can be mentioned.

As preferable nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group condensed with a benzene ring or a heterocycle, for example, nitrogen-containing aromatic fused heterocyclic groups such as 8- to 16-membered (preferably 8- to 12-membered) nitrogen-containing aromatic bicyclic fused heterocyclic groups such as 2- or 3-indolyl, 1- or 3-isoindolyl, 1H-indazol-3-yl, 2-benzimidazolyl, 2-benzoxazolyl, 3-benzoisoxazolyl, 2-benzothiazolyl, 3-benzoisothiazolyl, 2-, 3- or 4-quinolyl, 1-, 3- or 4-isoquinolyl, 3- or 4-cinnolinyl, 2- or 4-quinazolinyl, 2- or 3-quinoxalinyl, 1- or 4-phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, 1,7-

phenanthrolin-2-, 3- or 4-yl, 1-, 2- or 3-indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyrazolyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[4,5-c]pyridyl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,5-b]pyridazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl, [1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazinyl, [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridyl, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridyl, pyrazolo[5,1-b]thiazolyl, pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrrolo[2,3-b]pyridyl, thieno[3,2-b]pyrimidinyl, thieno[2,3-b]pyridyl, thieno[2,3-c]pyridyl, thieno[3,2-b]pyridyl, thieno[3,2-c]pyridyl, pyrido[2,3-b]pyrazyl, pyrido[3,4-b]pyrazyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, pyrido[3,2-d]pyrimidinyl, pyrido[4,3-d]pyrimidinyl and the like, and the like, and the like can be mentioned. As the nitrogen-containing aromatic fused heterocycle, fused pyridine wherein a pyridine ring is condensed with one or two (preferably one) of the aforementioned 5- or 6-membered nitrogen-containing aromatic monocyclic heterocycles or one or two (preferably one) benzene rings (when condensed with a benzene ring, the pyridine ring has a bond), fused pyrimidine wherein a pyrimidine ring is condensed with one or two (preferably one) of the aforementioned 5 or 6-membered nitrogen-containing aromatic monocyclic heterocycles, or one or two (preferably one) benzene rings (when condensed with a benzene ring, the pyrimidine ring has a bond) and the like are preferable.

As the " non-aromatic nitrogen-containing heterocycle", for example, 3- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) nitrogen-containing saturated or unsaturated (preferably saturated) non-aromatic heterocycle (aliphatic nitrogen-containing heterocycle) such as azetidine, pyrrolidine,

imidazolidine, thiazolidine, oxazolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine and the like, or nitrogen-containing non-aromatic heterocycle wherein the double bonds of the aforementioned nitrogen-containing aromatic monocyclic heterocycle or nitrogen-containing aromatic fused heterocycle are partly or entirely saturated, such as 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and the like, and the like can be mentioned.

As the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle", a 5- or 6-membered aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group is preferable from among those mentioned above. Of them, a 6-membered aromatic nitrogen-containing heterocyclic group such as pyridyl (e.g., 2-, 3- or 4-pyridyl etc.), pyrimidinyl (e.g., 2-, 4- or 5-pyrimidinyl etc.), pyridazinyl (e.g., 3- or 4-pyridazinyl etc.) and the like is preferable, and pyridyl is particularly preferable.

As the substituent that the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" may have, (1) a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom etc.), (2) nitro, (3) cyano, (4) hydroxy, (5) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, fluoromethoxy etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (6) C_{6-14} aryloxy (e.g., phenyloxy, naphthyloxy etc.), (7) C_{7-16} aralkyloxy (e.g., benzyloxy, phenethyloxy, diphenylmethyloxy, 1-naphthylmethyloxy, 2-naphthylmethyloxy, 2,2-diphenylethyloxy, 3-phenylpropyloxy, 4-phenylbutyloxy, 5-phenylpentyloxy etc.), (8) mercapto, (9) C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-trifluorobutylthio, pentylthio, hexylthio etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine,

chlorine, bromine, iodine), (10) C_{6-14} arylthio (e.g., phenylthio, naphthylthio etc.), (11) C_{7-16} aralkylthio (e.g., benzylthio, phenethylthio, diphenylmethylthio, 1-naphthylmethylthio, 2-naphthylmethylthio, 2,2-diphenylethylthio, 3-phenylpropylthio, 4-phenylbutylthio, 5-phenylpentylthio etc.), (12) amino, (13) mono-C_{1-6} alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino etc.), (14) mono-C_{6-14} arylamino (e.g., phenylamino, 1-naphthylamino, 2-naphthylamino etc.), (15) mono-C_{7-16} aralkylamino (e.g., benzylamino etc.), (16) di-C_{1-6} alkylamino (e.g., dimethylamino, diethylamino etc.), (17) di-C_{6-14} arylamino (e.g., diphenylamino etc.), (18) di-C_{7-16} aralkylamino (e.g., dibenzylamino etc.), (19) formyl, (20) C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl etc.), (21) C_{6-14} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc.), (22) carboxyl, (23) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl etc.), (24) C_{6-14} aryloxy-carbonyl (e.g., phenoxycarbonyl etc.), (25) carbamoyl, (26) thiocarbamoyl, (27) mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl etc.), (28) di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl etc.), (29) C_{6-14} aryl-carbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl, 1-naphthylcarbamoyl, 2-naphthylcarbamoyl etc.), (30) C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl etc.), (31) C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl, 1-naphthylsulfonyl, 2-naphthylsulfonyl etc.), (32) C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl etc.), (33) C_{6-14} arylsulfinyl (e.g., phenylsulfinyl, 1-naphthylsulfinyl, 2-naphthylsulfinyl etc.), (34) formylamino, (35) C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino etc.), (36) C_{6-14} aryl-carbonylamino (e.g., benzoylamino, naphthoylamino etc.), (37) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino etc.), (38) C_{1-6} alkylsulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino etc.), (39) C_{6-14} arylsulfonylamino (e.g.,

phenylsulfonylamino, 2-naphthylsulfonylamino, 1-naphthylsulfonylamino etc.), (40) C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (e.g., acetoxy, propionyloxy etc.), (41) C_{6-14} aryl-carbonyloxy (e.g., benzoyloxy, naphthylcarbonyloxy etc.), (42) C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (e.g., methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy etc.), (43) mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (e.g., methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy etc.), (44) di-C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (e.g., dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy etc.), (45) C_{6-14} aryl-carbamoyloxy (e.g., phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy etc.), (46) a 5- to 7-membered saturated cyclic amino (e.g., pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, hexahydroazepin-1-yl etc.) optionally containing, besides one nitrogen atom and carbon atom, 1 or 2 kinds of 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom, (47) a 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group (e.g., 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 8-quinolyl, 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 2-benzothiazolyl, 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 2-benzo[b]furanyl, 3-benzo[b]furanyl etc.) containing, besides carbon atom, 1 or 2 kinds of 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom, (48) C_{1-3} alkylenedioxy (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy etc.), (49) C_{3-7} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.), (50) C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, sec-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (51) a C_{2-6} alkenyl group (e.g., allyl, isopropenyl, isobutenyl, 1-methylallyl, 2-pentenyl, 2-hexenyl etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (52) a C_{2-6} alkynyl group (e.g.,

propargyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 3-pentynyl, 3-hexynyl etc.), (53) a C_{1-6} alkyl group (e.g., hydroxymethyl, hydroxyethyl etc.) substituted by 1 to 3 hydroxy and the like can be mentioned.

The substituent may be present at a substitutable position, and the number of the substituents is 1 to 5, preferably 1 to 3.

As the "C_{6-14} aryl group" of the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^2, for example, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-biphenylyl, 3-biphenylyl, 4-biphenylyl, 2-anthryl and the like can be mentioned.

As the substituent that the "C_{6-14} aryl group" optionally has, groups similar to the substituents that the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" for the aforementioned R^1 optionally has can be mentioned.

The number of the substituents is 1 to 5, preferably 1 to 3.

As the "thienyl group" of the "optionally substituted thienyl group" for R^2, 2- or 3-thienyl can be mentioned.

As the substituent that the "thienyl group" optionally has, groups similar to the substituents that the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" for the aforementioned R^1 optionally has can be mentioned.

The number of the substituents is 1 to 4, preferably 1 to 3.

As the "pyridyl group" of the "optionally substituted pyridyl group" for R^2, 2-, 3- or 4-pyridyl, or bipyridyl (e.g., 2,3'-bipyridin-5-yl) can be mentioned.

As the substituent that the "pyridyl group" optionally has, groups similar to the substituents that the "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" for the aforementioned R^1 optionally has can be mentioned.

The number of the substituents is 1 to 4, preferably 1 to

3.

As the "lower alkyl group" of the "optionally substituted lower alkyl group" for R^3 or R^4, for example, C_{1-6} alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like, and the like can be mentioned.

As the substituent that the "lower alkyl group" optionally has, (1) a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom etc.), (2) nitro, (3) cyano, (4) hydroxy, (5) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, fluoromethoxy etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (6) C_{6-14} aryloxy (e.g., phenyloxy, naphthyloxy etc.), (7) C_{7-16} aralkyloxy (e.g., benzyloxy, phenethyloxy, diphenylmethyloxy, 1-naphthylmethyloxy, 2-naphthylmethyloxy, 2,2-diphenylethyloxy, 3-phenylpropyloxy, 4-phenylbutyloxy, 5-phenylpentyloxy etc.), (8) mercapto, (9) C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-trifluorobutylthio, pentylthio, hexylthio etc.) optionally having 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (10) C_{6-14} arylthio (e.g., phenylthio, naphthylthio etc.), (11) C_{7-16} aralkylthio (e.g., benzylthio, phenethylthio, diphenylmethylthio, 1-naphthylmethylthio, 2-naphthylmethylthio, 2,2-diphenylethylthio, 3-phenylpropylthio, 4-phenylbutylthio, 5-phenylpentylthio etc.) (12) amino, (13) mono-C_{1-6} alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino etc.), (14) mono-C_{6-14} arylamino (e.g., phenylamino, 1-naphthylamino, 2-naphthylamino etc.), (15) mono-C_{7-16} aralkylamino (e.g., benzylamino etc.), (16) di-C_{1-6} alkylamino (e.g., dimethylamino, diethylamino etc.), (17) di-C_{6-14} arylamino (e.g., diphenylamino etc.), (18) di-C_{7-16} aralkylamino (e.g., dibenzylamino etc.), (19) formyl, (20) C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl etc.), (21) C_{6-14} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-

naphthoyl etc.), (22) carboxyl, (23) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl etc.), (24) C_{6-14} aryloxy-carbonyl (e.g., phenoxycarbonyl etc.), (25) carbamoyl, (26) thiocarbamoyl, (27) mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl etc.), (28) di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl etc.), (29) C_{6-14} aryl-carbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl, 1-naphthylcarbamoyl, 2-naphthylcarbamoyl etc.), (30) C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl etc.), (31) C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl, 1-naphthylsulfonyl, 2-naphthylsulfonyl etc.), (32) C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl etc.), (33) C_{6-14} arylsulfinyl (e.g., phenylsulfinyl, 1-naphthylsulfinyl, 2-naphthylsulfinyl etc.), (34) formylamino, (35) C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino etc.), (36) C_{6-14} aryl-carbonylamino (e.g., benzoylamino, naphthoylamino etc.), (37) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino etc.), (38) C_{1-6} alkylsulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino etc.), (39) C_{6-14} arylsulfonylamino (e.g., phenylsulfonylamino, 2-naphthylsulfonylamino, 1-naphthylsulfonylamino etc.), (40) C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (e.g., acetoxy, propionyloxy etc.), (41) C_{6-14} aryl-carbonyloxy (e.g., benzoyloxy, naphthylcarbonyloxy etc.), (42) C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (e.g., methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy etc.), (43) mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (e.g., methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy etc.), (44) di-C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (e.g., dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy etc.), (45) C_{6-14} aryl-carbamoyloxy (e.g., phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy etc.), (46) a 5- to 7-membered saturated cyclic amino optionally containing, besides one nitrogen atom and carbon atom, 1 or 2 kinds of 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom (e.g.,

pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, hexahydroazepin-1-yl etc.), (47) a 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group containing, besides carbon atom, 1 or 2 kinds of 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom (e.g., 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 8-quinolyl, 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 2-benzothiazolyl, 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 2-benzo[b]furanyl, 3-benzo[b]furanyl etc.), (48) C_{1-3} alkylenedioxy (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy etc.), and (49) C_{3-7} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.) and the like can be mentioned.

The number of the substituents is 1 to 3.

As the "acyl group" for R^3 or R^4, an acyl group having 1 to 20 carbon atoms, which is derived from organic carboxylic acid can be mentioned. For example, C_{1-7} alkanoyl groups (e.g., formyl; C_{1-6} alkyl-carbonyl such as acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl and the like; etc.), C_{6-14} aryl-carbonyl groups (e.g., benzoyl, naphthalenecarbonyl etc.), C_{1-6} alkoxy-carbonyl groups (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl etc.), C_{6-14} aryloxy-carbonyl groups (e.g., phenoxycarbonyl group), C_{7-19} aralkyl-carbonyl groups (e.g., phenyl-C_{1-4} alkylcarbonyl such as benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl, phenylpropylcarbonyl and the like, naphthyl-C_{1-4} alkylcarbonyl such as benzhydrylcarbonyl, naphthylethylcarbonyl and the like, etc.), C_{7-19} aralkyloxy-carbonyl groups (e.g., phenyl-C_{1-4} alkyloxycarbonyl such as benzyloxycarbonyl and the like, etc.), 5- or 6-membered heterocycle-carbonyl group or condensed heterocycle-carbonyl groups thereof (e.g., pyrrolylcarbonyl such as 2- or 3-pyrrolylcarbonyl and the

like; pyrazolylcarbonyl such as 3-, 4- or 5-pyrazolylcarbonyl and the like; imidazolylcarbonyl such as 2-, 4- or 5-imidazolylcarbonyl and the like; triazolylcarbonyl such as 1,2,3-triazol-4-ylcarbonyl, 1,2,4-triazol-3-ylcarbonyl and the like; tetrazolylcarbonyl such as 1H- or 2H-tetrazol-5-ylcarbonyl and the like; furylcarbonyl such as 2- or 3-furylcarbonyl and the like; thienylcarbonyl such as 2- or 3-thienylcarbonyl and the like; oxazolylcarbonyl such as 2-, 4- or 5-oxazolylcarbonyl and the like; isoxazolylcarbonyl such as 3-, 4- or 5-isoxazolylcarbonyl and the like; oxadiazolylcarbonyl such as 1,2,3-oxadiazol-4- or 5-ylcarbonyl, 1,2,4-oxadiazol-3- or 5-ylcarbonyl, 1,2,5-oxadiazol-3- or 4-ylcarbonyl, 1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl and the like; thiazolylcarbonyl such as 2-, 4- or 5-thiazolylcarbonyl and the like; isothiazolylcarbonyl such as 3-, 4- or 5-isothiazolylcarbonyl and the like; thiadiazolylcarbonyl such as 1,2,3-thiadiazol-4- or 5-ylcarbonyl, 1,2,4-thiadiazol-3- or 5-ylcarbonyl, 1,2,5-thiadiazol-3- or 4-ylcarbonyl, 1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl and the like; pyrrolidinylcarbonyl such as 2- or 3-pyrrolidinylcarbonyl and the like; pyridylcarbonyl such as 2-, 3- or 4-pyridylcarbonyl and the like; pyridylcarbonyl wherein nitrogen atom is oxidized such as 2-, 3- or 4-pyridyl-N-oxidocarbonyl and the like; pyridazinylcarbonyl such as 3- or 4-pyridazinylcarbonyl and the like; pyridazinyl wherein one or both nitrogen atoms are oxidized, such as 3-, 4-, 5- or 6-pyridazinyl-N-oxidocarbonyl and the like; pyrimidinylcarbonyl such as 2-, 4- or 5-pyrimidinylcarbonyl and the like; pyrimidinylcarbonyl wherein one or both nitrogen atoms are oxidized, such as 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl-N-oxidocarbonyl and the like; pyrazinylcarbonyl; piperidinylcarbonyl such as 2-, 3- or 4-piperidinylcarbonyl and the like; piperazinylcarbonyl; indolylcarbonyl such as 3H-indol-2- or 3-ylcarbonyl and the like; pyranylcarbonyl such as 2-, 3- or 4-pyranylcarbonyl and the like; thiopyranylcarbonyl such as 2-,

3- or 4-thiopyranylcarbonyl and the like; quinolylcarbonyl such as 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolylcarbonyl and the like; isoquinolylcarbonyl; pyrido[2,3-d]pyrimidinylcarbonyl (e.g., pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylcarbonyl); naphthyridinylcarbonyl (e.g., 1,5-naphthyridin-2- or 3-ylcarbonyl) such as 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- or 2,7-naphthyridinylcarbonyl and the like; thieno[2,3-d]pyridylcarbonyl (e.g., thieno[2,3-d]pyridin-3-ylcarbonyl); pyrazinoquinolylcarbonyl (e.g., pyrazino[2,3-b]quinolin-2-ylcarbonyl); a 5- or 6-membered heterocycle-carbonyl group (e.g., chromenylcarbonyl (e.g., 2H-chromen-2- or 3-ylcarbonyl etc.) and the like) containing 1 to 4 hetero atoms such as nitrogen atom (optionally oxidized), oxygen atom, sulfur atom (optionally mono or dioxidized) and the like), a 5- or 6-membered heterocycle-acetyl group (e.g., 5- or 6-membered heterocycle-acetyl group containing 1 to 4 hetero atoms such as nitrogen atom (optionally oxidized), oxygen atom, sulfur atom (optionally mono or dioxidized) and the like), such as 2-pyrrolylacetyl, 3-imidazolylacetyl, 5-isoxazolylacetyl and the like, and the like can be used.

As regards the substituent of acyl group, for example, when the above-mentioned acyl group is an alkanoyl group or alkoxy-carbonyl group, the acyl group is optionally substituted by 1 to 3 alkylthio groups (e.g., C_{1-4} alkylthio such as methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio and the like, and the like), halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), alkoxy groups (e.g., C_{1-6} alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, tert-butoxy, n-hexyloxy and the like, and the like), a nitro group, alkoxy-carbonyl groups (e.g., C_{1-6} alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like, and the like), alkylamino group (e.g., mono- or di-C_{1-6} alkylamino such as methylamino, ethylamino, n-propylamino, n-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-hexylamino, dimethylamino, diethylamino,

methylethylamino, di-(n-propyl)amino, di-(n-butyl)amino and the like, and the like), alkoxyimino groups (e.g., C_{1-6} alkoxyimino such as methoxyimino, ethoxyimino, n-propoxyimino, tert-butoxyimino, n-hexyloxy-imino and the like, and the like) or hydroxyimino.

When the above-mentioned acyl group is an aryl-carbonyl group, an aryloxy-carbonyl group, an aralkyl-carbonyl group, an aralkyloxycarbonyl group, a 5- or 6-membered heterocycle-carbonyl group or a 5- or 6-membered heterocycle-acetyl group, it is optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) alkyl groups (e.g., C_{1-6} alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, sec-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl and the like, C_{3-6} cycloalkyl such as cyclohexyl and the like, and the like), alkenyl groups (e.g., C_{2-6} alkenyl such as allyl, isopropenyl, isobutenyl, 1-methylallyl, 2-pentenyl, 2-hexenyl and the like, and the like), alkynyl groups (e.g., C_{2-6} alkynyl such as propargyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 3-pentynyl, 3-hexynyl and the like, and the like), alkoxy groups (e.g., C_{1-6} alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, tert-butoxy, n-hexyloxy and the like, and the like), acyl groups [e.g., C_{1-7} alkanoyl such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl and the like; C_{6-14} aryl-carbonyl such as benzoyl, naphthalenecarbonyl and the like; C_{1-6} alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like; C_{6-14} aryloxy-carbonyl such as phenoxycarbonyl and the like; C_{7-19} aralkyl-carbonyl such as phenyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl, phenylpropylcarbonyl and the like) and the like; C_{7-19} aralkyloxy-carbonyl such as phenyl-C_{1-4} alkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl and the like) and the like, and the like], nitro, amino, hydroxy, cyano, sulfamoyl, mercapto, halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), or alkylthio groups (C_{1-4} alkylthio such as

methylthio, ethylthio, n-propylthio, isobutylthio and the like, and the like).

As the "halogen atom" for R^3 or R^4, fluorine, chlorine, bromine and iodine can be mentioned.

As the "alkyl group" for R^5, for example, C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and the like can be mentioned.

As R^1, a "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" (e.g., 5-6-membered aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic groups such as thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and the like, and the like) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) hydroxy, (iii) cyano, (iv) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (vi) amino group optionally substituted by C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.), (vii) oxo and (viii) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl etc.) is preferable.

As R^1, especially, a "nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle" (e.g., a 5-6-membered aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group such as thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and the like, and the like), which is optionally

substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) hydroxy, (iii) cyano, (iv) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (vi) an amino group optionally substituted by C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and (vii) oxo, is preferable.

As R^1, particularly, a 6-membered nitrogen-containing aromatic heterocyclic group (e.g., pyridyl groups (e.g., 2-, 3- or 4-pyridyl etc.), pyrimidinyl groups (e.g., 2-, 4- or 5-pyrimidinyl etc.), pyridazinyl groups (e.g., 3- or 4-pyridazinyl etc.) etc.) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) hydroxy, (iii) cyano, (iv) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (vi) an amino group optionally substituted by C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) is preferable, and a pyridyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen

(e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) is particularly preferable.

As R^2, [1] a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl group) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) acetyl, (vi) C_{3-7} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.), (vii) C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl etc.), (viii) a C_{1-6} alkyl group substituted by 1 to 3 hydroxy (e.g., hydroxymethyl, hydroxyethyl etc.), (ix) C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, pentylthio, hexylthio etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (x) C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl etc.), [2] a thienyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy,

hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (v) acetyl, or

[3] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) lower (specifically C_{1-6}) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) acyl (e.g., acetyl), (vi) nitro and (vii) amino is preferable.

Of these, as R^2, [1] a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl group) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (v) acetyl,

[2] a thienyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy,

hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (v) acetyl, or

[3] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) lower (specifically C_{1-6}) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) acyl (e.g., acetyl), (vi) nitro and (vii) amino is preferable.

Particularly, [1] a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

[2] a thienyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), or

[3] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) lower (specifically C_{1-6}) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen

(e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) is preferable.

Of those mentioned above, a preferable embodiment of R^2 include [1] a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from (i) a halogen atom and (ii) C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen atoms, [2] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from lower (C_{1-6}) alkyl, a halogen atom, alkoxy (C_{1-6} alkoxy), cyano, acyl (e.g., acetyl), nitro and amino, and the like.

As R^2, a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 2-methylphenyl group, a 2-fluoropyridin-3-yl group, a 3-fluoropyridin-4-yl group, a 2-chloropyridin-3-yl group, a 6-chloropyridin-3-yl group, a 4-methylpyridin-3-yl group, a 2-methylpyridin-3-yl group, a 3-methylpyridin-2-yl group, a 2-trifluoromethylpyridin-3-yl group and a 6'-chloro-2,3'-bipyridin-5-yl group are particularly preferable.

Preferably R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, isobutyl etc.), a C_{1-6} alkyl-carbonyl group (e.g., acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl etc.), a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), a cyano group or a nitro group. A compound wherein both R^3 and R^4 are hydrogen atoms is particularly preferable.

As R^5, methyl or ethyl is preferable, and methyl is particularly preferable.

The above-mentioned preferable embodiments of the substituents for R^1 to R^5 may be optionally combined to achieve a preferable embodiment of compound (I).

Of compounds (I), a compound wherein R^1 is a 5-6-membered aromatic nitrogen-containing monocyclic heterocyclic group (for example, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and the like) or an imidazo[1,2-a]pyrimidinyl group, which are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(i) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) hydroxy, (iii) cyano, (iv) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (vi) amino group optionally substituted by C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and (vii) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl etc.);

R^2 is [1] a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl group) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) acetyl, (vi) C_{3-7} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.), (vii) C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl etc.), (viii) a C_{1-6} alkyl group substituted by 1 to 3 hydroxy (e.g., hydroxymethyl, hydroxyethyl etc.), (ix) C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, pentylthio, hexylthio etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (x) C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl etc.),

[2] a thienyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (v) acetyl,

[3] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) cyano, (iii) lower (specifically C_{1-6}) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iv) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (v) acyl (e.g., acetyl), (vi) nitro and (vii) amino, or

[4] a bipyridyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine);

R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, isobutyl etc.), a C_{1-6} alkyl-carbonyl group (e.g., acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl etc.), a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), a cyano group or a nitro group;

R^5 is methyl or ethyl is preferable,

a compound wherein, for example

R^1 is a pyridyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl,

propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

R^2 is [1] a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

[2] a thienyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), or

[3] a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from (i) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and (ii) lower (specifically C_{1-6}) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally substituted by 1 to 5 (preferably 1 to 3) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, and R^5 is methyl is particularly preferable.

As compound (I), N-methyl-1-[5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine, N-methyl-1-[4-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methaneamine, N-methyl-1-(1-(pyridin-3-

ylsulfonyl)-5-(3-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine, N-methyl-1-[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine, 1-[5-(2,4-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine, 1-[4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine, N-methyl-1-[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine, 1-[5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof is particularly preferable.

As a salt of compound (I), metal salt, ammonium salt, salts with organic bases, salts with inorganic bases, salts with organic acids, salts with basic or acidic amino acids and the like can be mentioned. Preferable examples of metal salt include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt, barium salt and the like; aluminum salt and the like. Preferable examples of the salt with organic base include a salt with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like. Preferable examples of the salt with inorganic acid include a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like. Preferable examples of the salt with organic acid include a salt with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like. Preferable examples of the salt with basic amino acid include a salt with arginine, lysin, ornithine and the like. Preferable examples of the salt with acidic amino acid include a salt with aspartic acid, glutamic acid and the like.

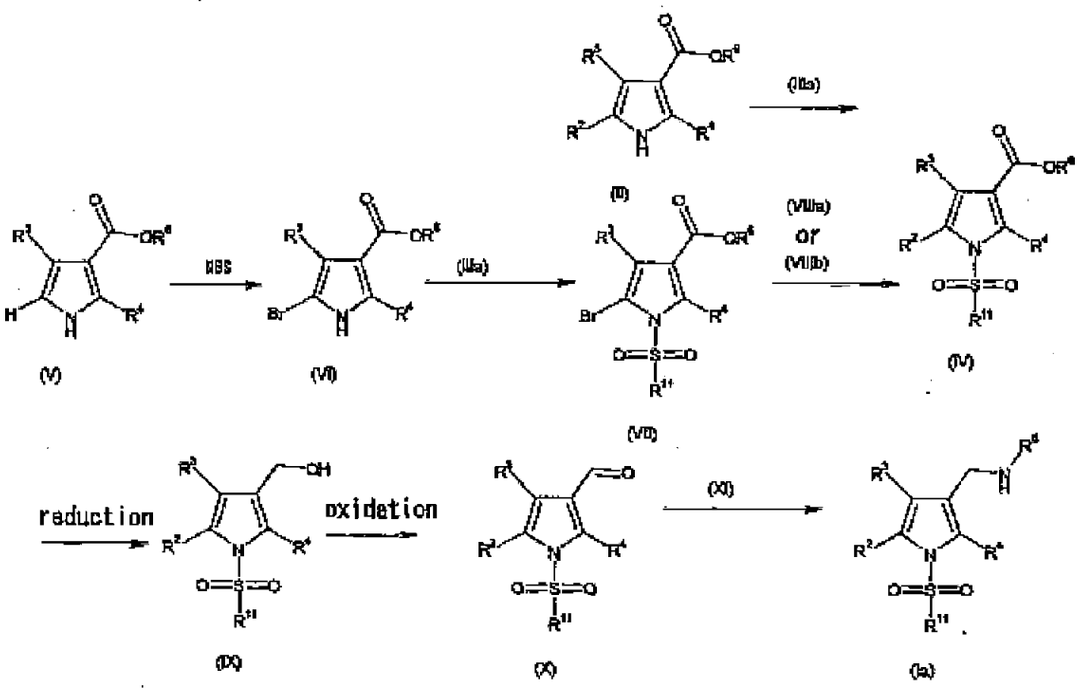
Of these, pharmaceutically acceptable salts are preferable. For example, when a compound contains an acidic functional group, inorganic salts such as alkali metal salt (e.g., sodium salt, potassium salt etc.), alkaline earth metal salt (e.g., calcium salt, magnesium salt, barium salt etc.) and the like, ammonium salt and the like; and when a compound contains a basic functional group, for example, salts with inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like, or salts with organic acid such as acetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned.

Compound (I) can be produced, for example, according to the methods described in JP application 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) or Tetrahedron Lett., vol. 26, p. 4047 (1985), or a method analogous thereto.

The production methods of compound (I) in the present invention are explained.

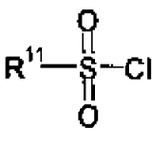
The compounds (II)-(XXIV) in the formula may form salts, and as such salts, for example, those similar to the salts of compound (I) can be mentioned.

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



Compound (II) wherein R^2, R^3 and R^4 are as defined above, and R^6 is a C_{1-4} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and the like can be produced according to a method known per se, such as the method described in Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) and the like or a method analogous thereto.

By reacting compound (II) with a compound represented by the formula (IIIa):



(IIIa)

wherein R^{11} is as defined for R^1, or the protecting group described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) (e.g., phenyl, 4-methylphenyl etc.), compound (IV) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced.

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

Use of a base is effective for the reaction. As the base, for example, inorganic bases such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate and the like, metal bases such as potassium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide and the like, aromatic amines such as pyridine, lutidine and the like, tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine and the like, and the like can be mentioned. The amount of the base to be used is about 1 - about 10 mol, preferably about 1 - about 5 mol, per 1 mol of compound (II).

The reaction can also be carried out in the co-presence of crown ether. As the crown ether, for example, 15-crown-5-ether, 18-crown-6-ether and the like can be mentioned. The amount of the crown ether to be used is about 1 - about 10 mol, preferably about 1 - about 5 mol, per 1 mol of compound (II).

While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally about 30 min - about 24 hr, preferably about 30 min - about 8 hr.

The reaction temperature is generally about 0°C - about 100°C, preferably about 10°C - about 50°C.

Compound (V) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced according to a method known per se, for example, the methods described in Tetrahedron Letters, vol.

13, p. 5337 (1972), Heterocycles, vol. 7, p. 77 (1977), Chem. Pharm. Bull., vol. 27, p. 2857 (1979), J. Org. Chem., vol. 62, p. 2649 (1997) and the like, or a method analogous thereto.

Compound (VI) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced by reacting compound (V) with N-bromosuccinimide (NBS).

N-Bromosuccinimide (NBS) is preferably used in about one equivalent amount relative to compound (V), and the reaction is preferably carried out under an inert gas atmosphere such as nitrogen, argon and the like.

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, solvents such as ethers (e.g., tetrahydrofuran, diethyl ether and the like), amides (e.g., N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like) and the like, a mixed solvent thereof and the like are preferable.

While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally about 30 min - about 24 hr, preferably about 5-12 hr.

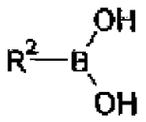
The reaction temperature is generally about -78°C to about 25°C, preferably about -78°C to about 0°C.

Addition of a base is sometimes effective for the reaction. While the base to be used is not limited as long as the reaction proceeds, an organic base such as pyridine, picoline, lutidine and the like, and the like can be mentioned. The amount of the organic base to be used is about 0.001 - about 10 equivalents, preferably about 0.001 - about 0.1 equivalent, per 1 mol of compound (V).

Compound (VII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (VI) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (II).

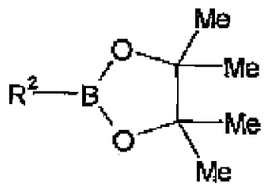
Compound (IV) (each symbol in the formula is as defined above) can also be produced by reacting compound (VII) with a

compound represented by the formula (VIIIa):



(VIIIa)

or the formula (VIIIb):



(VIIIb)

wherein R^2 is as defined above, according to the method described in Synthetic Communications, vol. 11, p. 513 (1981), or a method analogous thereto.

Compound (IX) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced by reducing compound (IV) with a reducing agent such as lithium aluminum hydride, diisobutyl aluminum hydride, sodium borohydride, calcium borohydride and the like. As the reducing agent, diisobutyl aluminum hydride is particularly preferable. The amount of the reducing agent to be used is about 0.75 - about 10 equivalents, preferably about 1 - about 5 equivalents, per 1 mol of compound (IV).

This reaction is advantageously carried out using a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, solvents such as hydrocarbons (e.g., benzene, toluene and the like) and ethers (e.g., tetrahydrofuran, diethyl ether and the like), and the like, a mixed solvent thereof and the like are preferable.

While the reaction time varies depending on the reagents and solvent to be used, it is generally about 30 min - about 24 hr, preferably about 30 min - about 8 hr.

The reaction temperature is generally about -78°C to about 100°C, preferably about -78°C to about 25°C.

62

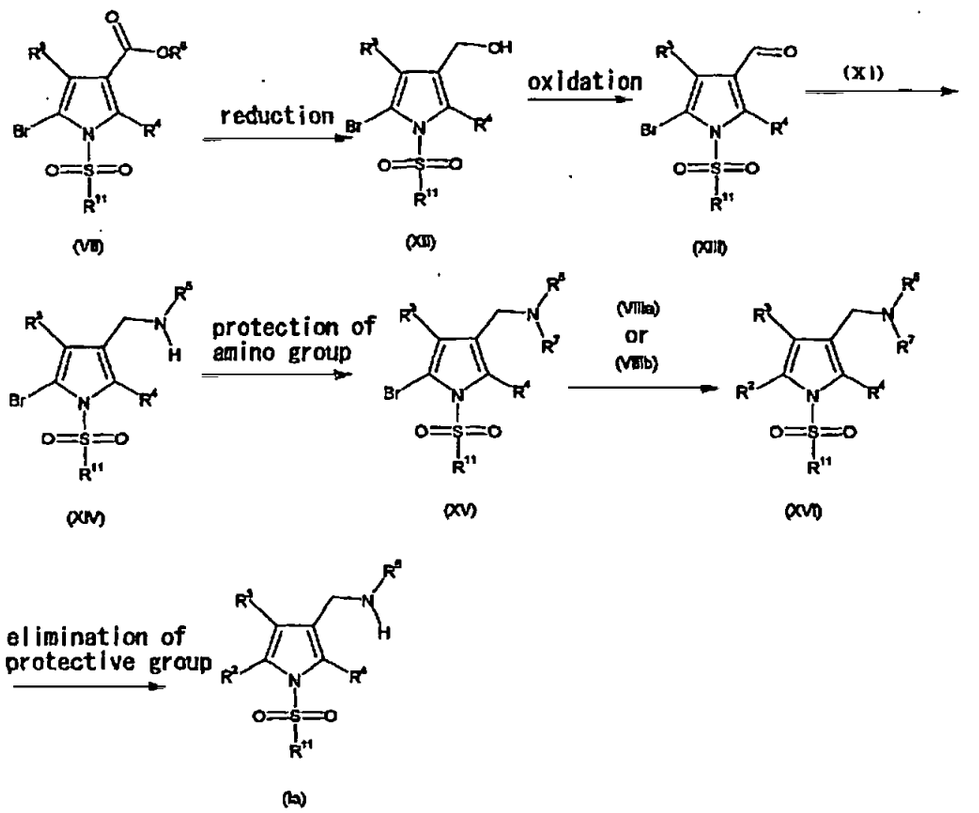
Compound (X) (each symbol in the formula is as defined above) can be synthesized by reacting compound (IX) with an oxidant such as chromic acid-pyridine complex, pyridinium chlorochromate, manganese dioxide, sulfur trioxide-pyridine complex or tetra-n-propylammonium perruthenate and the like. As the oxidant, manganese dioxide, sulfur trioxide-pyridine complex or tetra-n-propylammonium perruthenate is preferable. The oxidation reaction can be carried out, for example, according to the method described in Synthesis, p. 639 (1994).

Compound (Ia) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced by subjecting compound (X) and a compound represented by the formula (XI):

$R^5—NH_2$

wherein R^5 is as defined above, to a reductive amination reaction according to the methods described in Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14-III, pp. 1380-1385 (Maruzen Press).

In addition, compound (Ia) can also be produced by the following method.



Compound (XII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (VII) according to a method similar to the method for producing compound (IX) from compound (IV).

Compound (XIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XII) according to a method similar to the method for producing compound (X) from compound (IX).

Compound (XIV) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XIII) according to a method similar to the method for producing compound (Ia) from compound (X).

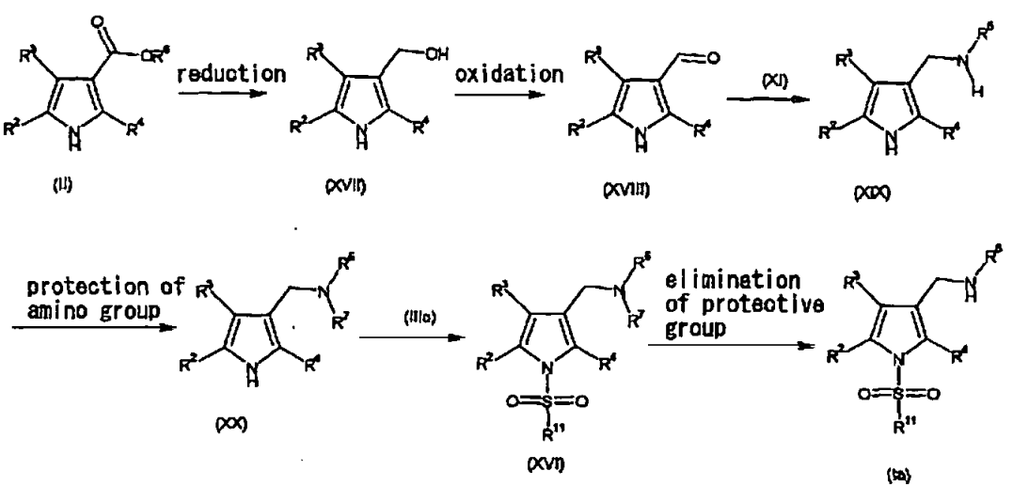
Compound (XV) (each symbol in the formula is as defined above and R^7 is an amino-protecting group) can be produced by protecting an amino group of compound (XIV). As the amino-protecting group, tert-butylcarbamate group (BOC group), benzylcarbamate group (Cbz group) and the like can be mentioned. The protection reaction can be carried out

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

Compound (XVI) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XV) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (VII).

Compound (Ia) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced by eliminating the amino-protecting group from compound (XVI) by a method known *per se*, for example, the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) and the like.

In addition, compounds (XVI) and (Ia) can also be produced by the following methods.



Compound (XVII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (II) according to a method similar to the method for producing compound (IX) from compound (IV).

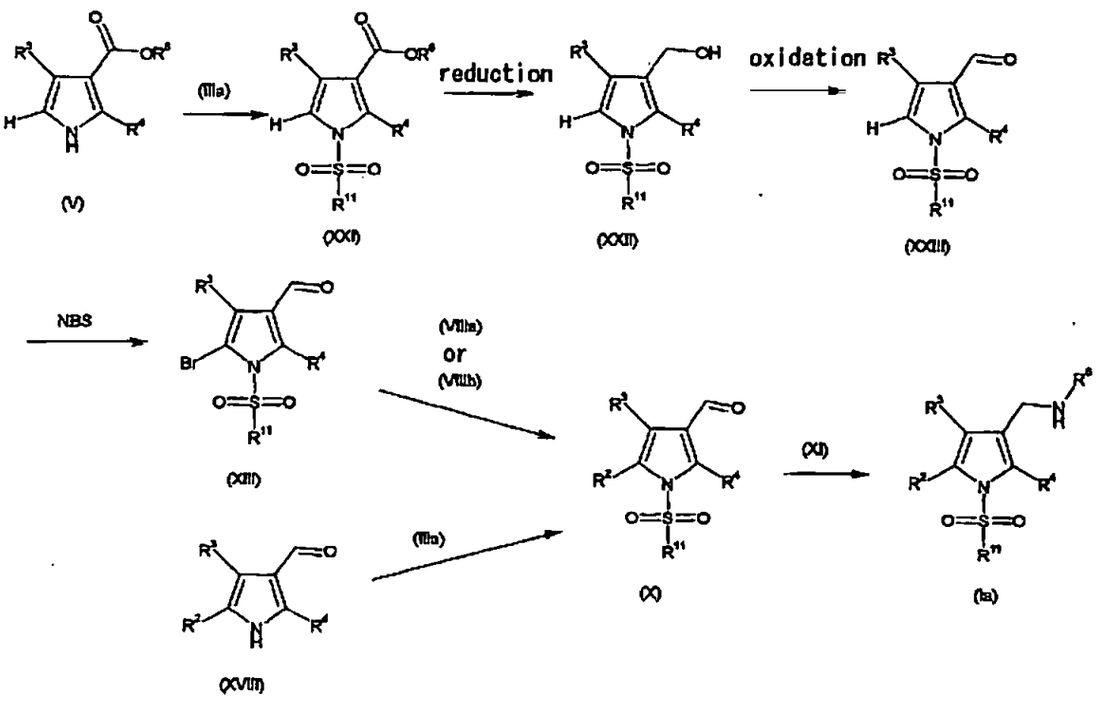
Compound (XVIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XVII) according to a method similar to the method for producing compound (X) from compound (IX).

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

Compound (XX) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XIX) according to a method similar to the method for producing compound (XV) from compound (XIV).

Compound (XVI) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XX) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (II). Furthermore, compound (Ia) can be produced by a method similar to the aforementioned method.

In addition, compounds (XIII), (X) and (Ia) can also be produced by the following methods.



Compound (XXI) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (V) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from

compound (II).

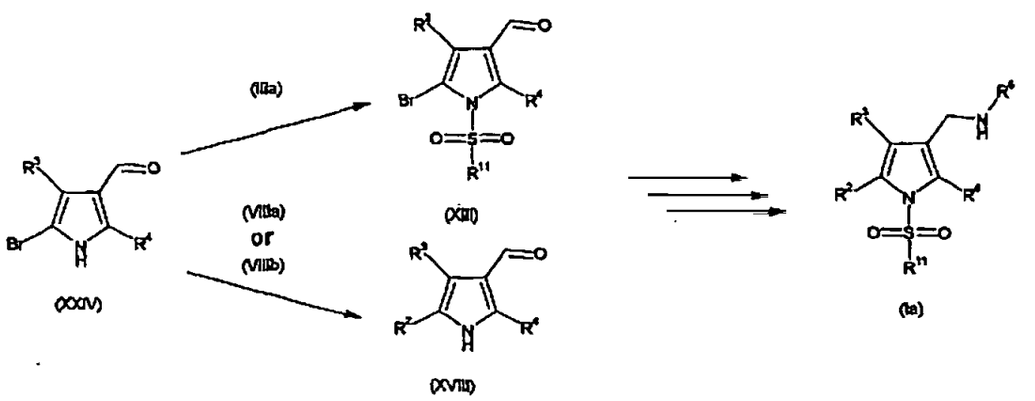
Compound (XXII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XXI) according to a method similar to the method for producing compound (IX) from compound (IV).

Compound (XXIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XXII) according to a method similar to the method for producing compound (X) from compound (IX).

Compound (XIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XXIII) according to a method similar to the method for producing compound (VI) from compound (V).

Compound (X) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XIII) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (VII), or from compound (XVIII) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (II). Furthermore, compound (Ia) can be produced according to a method similar to the aforementioned method.

Moreover, compound (XIII) and compound (XVIII) can also be synthesized by the following method, and compound (Ia) can be further produced by a method similar to the aforementioned method.

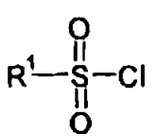


Compound (XXIV) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced according to a method known *per se*, for example, the method described in J. Org. Chem., vol. 55, p. 6317 (1990) and the like, or a method analogous thereto.

Compound (XIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XXIV) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (II).

Compound (XVIII) (each symbol in the formula is as defined above) can be produced from compound (XXIV) according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (VII).

When R^{11} is a group other than the group represented by R^1 in each compound, the compound can be converted to compound (I) after deprotection by a method known *per se*, for example, the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) and the like, using the formula (III)



(III)

wherein each symbol in the formula is as defined above, according to a method similar to the method for producing compound (IV) from compound (II).

In each of the aforementioned reactions, when the starting compound has an amino group, a carboxyl group or a hydroxy group as a substituent, a protecting group generally used in peptide chemistry and the like may be introduced into these groups. In this case, by eliminating the protecting group as necessary after the reaction, the objective compound can be obtained. Introduction and elimination of these protecting groups can be performed by a method known *per se*,

for example, the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) and the like.

Compound (I) can be isolated and purified by a known means such as phase transfer, concentration, solvent extraction, fractionation, liquid conversion, crystallization, recrystallization, chromatography and the like.

When compound (I) is obtained as a free compound, it can be converted to a desired salt by a method known *per se* or a method analogous thereto; conversely, when compound (I) is obtained as a salt, it can be converted into a free form or another desired salt by a method known *per se* or a method analogous thereto.

Compound (I) may be used as a prodrug. The prodrug of compound (I) means a compound which is converted to compound (I) under the physiological condition in the body by a reaction with an enzyme, gastric acid, or the like, that is, a compound which is converted to compound (I) by enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis, and the like; a compound which is converted to compound (I) by hydrolysis with gastric acid, and the like.

The prodrug of compound (I) includes a compound wherein the amino group of compound (I) is modified with acyl, alkyl or phosphoryl (e.g., a compound wherein the amino group of compound (I) is modified with eicosanoyl, alanyl, pentylaminocarbonyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidylmethyl, pivaloyloxymethyl or t-butyl, etc.); a compound wherein the hydroxy group of compound (I) is modified with acyl, alkyl, phosphoric acid or boric acid (e.g., a compound wherein the hydroxy group of compound (I) is modified with acetyl, palmitoyl, propanoyl, pivaloyl, succinyl, fumaryl, alanyl or dimethylaminomethylcarbonyl, etc.); a compound wherein a carboxyl group of compound (I) is modified to ester or amide (e.g., a compound wherein a carboxyl group of compound (I) is

modified to ethyl ester, phenyl ester, carboxymethyl ester, dimethylaminomethyl ester, pivaloyloxymethyl ester, ethoxycarbonyloxyethyl ester, phthalidyl ester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl ester, cyclohexyloxycarbonylethyl ester or methylamide, etc.); and the like. These prodrugs can be produced from compound (I) by a method known *per se*.

In addition, the prodrug of compound (I) may be a compound, which is converted to compound (I) under the physiological conditions, as described in Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198 (1990), published by Hirokawa Publishing Co.

When compound (I) contains an optical isomer, a stereoisomer, a regioisomer or a rotamer, either isomer and a mixture of these are also encompassed in compound (I). For example, when compound (I) has an optical isomer, an optical isomer resolved from a racemate is also encompassed in compound (I). These isomers can be obtained as single products according to synthesis and separation methods known *per se* (concentration, solvent extraction, column chromatography, recrystallization, etc.).

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

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

A compound labeled with an isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I and the like) is also encompassed in the compound (I).

Compound (I) and a prodrug thereof of the present invention (hereinafter sometimes to be abbreviated as the compound of the present invention) have a proton pump inhibitory effect and effectively suppress gastric acid secretion. In addition, since they show low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity, genetic toxicity,

reproductive toxicity, cardiotoxicity, drug interaction, carcinogenicity and the like) and high water-solubility, and are superior in the stability, in vivo kinetics (absorbability, distribution, metabolism, excretion and the like), and efficacy expression, they are useful as pharmaceutical agents.

The compound of the present invention is useful for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, gastric ulcer due to postoperative stress, duodenal ulcer, anastomotic ulcer, ulcer caused by non-steroidal anti-inflammatory agents etc.); Zollinger-Ellison syndrome; gastritis; erosive esophagitis; reflux esophagitis such as erosive reflux esophagitis and the like; symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD) such as non-erosive reflux disease or gastroesophageal reflux disease free of esophagitis and the like; functional dyspepsia; gastric cancer (including gastric cancer associated with promoted production of interleukin-1β due to gene polymorphism of interleukin-1); stomach MALT lymphoma; gastric hyperacidity; upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress (e.g. stress caused by major surgery requiring postoperative intensive management, and cerebrovascular disorder, head trauma, multiple organ failure and extensive burn, each requiring intensive treatment) and the like; airway disorders; asthma and the like, pre-anesthetic administration, eradication of *Helicobacter pylori* or eradication assistance and the like, in mammals (e.g., human, simian, sheep, cattle, horse, dog, cat, rabbit, rat, mouse etc.).

As used herein, the above-mentioned reflux esophagitis and symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD)) are sometimes collectively referred to simply as GERD.

The content of a compound of the present invention in the pharmaceutical composition of the present invention is about 0.01 to 100% by weight relative to the entire composition.

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

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

The pharmacologically acceptable carrier that may be used to produce the pharmaceutical composition of the present invention includes various organic or inorganic carrier substances in common use as pharmaceutical materials, including excipients, lubricants, binders, disintegrants, water-soluble polymers and basic inorganic salts for solid preparations; and solvents, dissolution aids, suspending agents, isotonizing agents, buffers and soothing agents for liquid preparations and the like. Other ordinary pharmaceutical additives such as preservatives, anti-oxidants, coloring agents, sweetening agents, souring agents, bubbling agents and flavorings may also be used as necessary.

Such "excipients" include, for example, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, cornstarch, crystalline cellulose, light

silicic anhydride, titanium oxide and the like.

Such "lubricants" include, for example, magnesium stearate, sucrose fatty acid esters, polyethylene glycol, talc, stearic acid and the like.

Such "binders" include, for example, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, crystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder, gelatin, pullulan, low-substituted hydroxypropyl cellulose and the like.

Such "disintegrants" include (1) crospovidone, (2) what is called super-disintegrants such as crosscarmellose sodium (FMC-Asahi Chemical) and carmellose calcium (Gotoku Yakuhin) etc, (3) carboxymethyl starch sodium (e.g., product of Matsutani Chemical), (4) low-substituted hydroxypropyl cellulose (e.g., product of Shin-Etsu Chemical), (5) corn starch, and so forth. Said "crospovidone" may be any crosslinked polymer having the chemical name 1-ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer, including polyvinylpyrrolidone (PVPP) and 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymer, and is exemplified by Colidon CL (produced by BASF), Polyplasdon XL (produced by ISP), Polyplasdon XL-10 (produced by ISP), Polyplasdon INF-10 (produced by ISP) and the like.

Such "water-soluble polymers" include, for example, ethanol-soluble water-soluble polymers [e.g., cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose (hereinafter also referred to as HPC) etc, polyvinylpyrrolidone and the like], ethanol-insoluble water-soluble polymers [e.g., cellulose derivatives such as hydroxypropylmethyl cellulose (hereinafter also referred to as HPMC) etc., methyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium and the like, sodium polyacrylate, polyvinyl alcohol, sodium alginate, guar gum and the like] and the like.

Such "basic inorganic salts" include, for example, basic inorganic salts of sodium, potassium, magnesium and/or calcium. Preferred are basic inorganic salts of magnesium

and/or calcium. More preferred are basic inorganic salts of magnesium. Such basic inorganic salts of sodium include, for example, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, disodium hydrogenphosphate and the like. Such basic inorganic salts of potassium include, for example, potassium carbonate, potassium hydrogencarbonate and the like. Such basic inorganic salts of magnesium include, for example, heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium aluminometasilicate, magnesium silicate, magnesium aluminate, synthetic hydrotalcite [$Mg_6Al_2(OH)_{16}\cdot CO_3\cdot 4H_2O$], and aluminum magnesium hydroxide. Preferred are heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide and the like. Such basic inorganic salts of calcium include, for example, precipitated calcium carbonate, calcium hydroxide, etc.

Such "solvents" include, for example, water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil, olive oil and the like.

Such "dissolution aids" include, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like.

Such "suspending agents" include, for example, surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate etc; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose etc., and the like.

Such "isotonizing agents" include, for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerol, D-mannitol and the like.

Such "buffers" include, for example, buffer solutions of

phosphates, acetates, carbonates, citrates etc, and the like.

Such "soothing agents" include, for example, benzyl alcohol and the like.

Such "preservatives" include, for example, p-oxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Such "antioxidants" include, for example, sulfites, ascorbic acid, α-tocopherol and the like.

Such "coloring agents" include, for example, food colors such as Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 etc.; food lake colors, red oxide and the like.

Such "sweetening agents" include, for example, saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia, thaumatin and the like.

Such "souring agents" include, for example, citric acid (citric anhydride), tartaric acid, malic acid and the like.

Such "bubbling agents" include, for example, sodium bicarbonate and the like.

Such "flavorings" may be synthetic substances or naturally occurring substances, and include, for example, lemon, lime, orange, menthol, strawberry and the like.

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

For preparing the compound of the present invention as an orally disintegrating tablet, available methods include, for

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

The above-mentioned "enteric coating layer" includes, for example, a layer consisting of a mixture of one or more kinds from aqueous enteric polymer substrates such as cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid copolymers (e.g., Eudragit L30D-55 (trade name; produced by Rohm), Colicoat MAE30DP (trade name; produced by BASF), Polyquid PA30 (trade name; produced by San-yo Chemical) etc.), carboxymethylethyl cellulose, shellac and the like; sustained-release substrates such as methacrylic acid copolymers (e.g., Eudragit NE30D (trade name), Eudragit RL30D (trade name), Eudragit RS30D (trade name), etc.) and the like; water-soluble polymers; plasticizers such as triethyl citrate, polyethylene glycol, acetylated monoglycerides, triacetin, castor oil and the like; and the like, and the like.

The above-mentioned "additive" includes, for example, water-soluble sugar alcohols (e.g., sorbitol, mannitol, maltitol, reduced starch saccharides, xylitol, reduced palatinose, erythritol, etc.), crystalline cellulose (e.g., Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (crystalline cellulose carmellose sodium) etc.), low-substituted hydroxypropyl cellulose (e.g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), mixtures

thereof etc.) and the like. Furthermore, binders, souring agents, bubbling agents, sweetening agents, flavorings, lubricants, coloring agents, stabilizers, excipients, disintegrants etc. are also used.

The compound of the present invention may be used in combination with 1 to 3 other active ingredients.

Such "other active ingredients" include, for example, anti-*Helicobacter pylori* active substances, imidazole compounds, bismuth salts, quinolone compounds, and so forth.

Such "anti-*Helicobacter pylori* active substances" include, for example, antibiotic penicillins (e.g., amoxicillin, benzylpenicillin, piperacillin, mecillinam, ampicillin, temocillin, bacampicillin, aspoxicillin, sultamicillin, lenampicillin, etc.), antibiotic cefems (e.g., cefixime, cefaclor, etc.), antibiotic macrolides (e.g., erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, rokitamycin, flurithromycin, telithromycin, etc.), antibiotic tetracyclines (e.g., tetracycline, minocycline, streptomycin, etc.), antibiotic aminoglycosides (e.g., gentamicin, amikacin, etc.), imipenem and so forth. Of these substances, preferred are antibiotic penicillins, antibiotic macrolides and the like.

Such "imidazole compounds" include, for example, metronidazole, miconazole and the like.

Such "bismuth salts" include, for example, bismuth acetate, bismuth citrate, bismuth subsalicylate and the like.

Such "quinolone compounds" include, for example, ofloxacin, ciploxacin and the like.

For eradication of *Helicobacter pylori*, a compound (I) or a salt thereof of the present invention with antibiotic penicillin (e.g., amoxicillin and the like) and antibiotic erythromycin (e.g., clarithromycin and the like) is preferably used.

For the purpose of eradication of *Helicobacter pylori*, while the compound of the present invention has an anti-*H. pylori* action (bacteriostatic action or eradication action) by

itself, it can enhance the antibacterial action of other antibiotics based on the pH controlling action in the stomach and the like, and also provides an assistant effect such as an eradication effect based on the action of the antibiotics to be used in combination.

Such "other active ingredients" and the compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared as a single pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids, injectable preparations, suppositories, sustained-release preparations, etc.], in accordance with a commonly known method, and used in combination, and may also be prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or at a time interval.

In addition, the compound of the present invention may be used in combination with a gastric motility enhancer, a drug acting on lower esophageal sphincter (e.g., temporary lower esophageal sphincter relaxation suppressant etc.), ClC-2 channel opener (intestinal juice secretion enhancer), a histamine H2 receptor antagonist, an antacid, a sedative, a stomachic digestant or a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID).

As the "gastric motility enhancer", for example, domperidone, metoclopramide, mosapride, itopride, tegaserod and the like can be mentioned.

As the "a drug acting on lower esophageal sphincter", for example, GABA-B receptor agonists such as baclofen, an optically active form thereof and the like, and the like can be mentioned.

As the "ClC-2 channel opener (intestinal juice secretion enhancer)", lubiprostone and the like can be mentioned.

As the "histamine H2 receptor antagonist", cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, nizatidine, lafutidine and the like can be mentioned.

As the "antacid", sodium hydrogencarbonate, aluminum

hydroxide and the like can be mentioned.

As the "sedatives", diazepam, chlordiazepoxide and the like can be mentioned.

As the "stomachic digestant", gentiana, swertia japonica, diastase and the like can be mentioned.

As the "non-steroidal anti-inflammatory drug", for example, aspirin, indomethacin, ibuprofen, mefenamic acid, diclofenac, etodorac, piroxicam, celecoxib and the like can be mentioned.

A gastric motility enhancer, a drug acting on lower esophageal sphincter, a ClC-2 channel opener (intestinal juice secretion enhancer), a histamine H2 receptor antagonist, an antacid, a sedative, a stomachic digestant or a non-steroidal anti-inflammatory drug and compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared as a single pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids, injections, suppositories, sustained-release preparations, etc.] according to a method known *per se* for combined use, or may also be prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or in a staggered manner.

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

(i) proton pump inhibitors, e.g., omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole and lansoprazole;

(ii) oral antacid mixtures, e.g., Maalox®, Aludrox® and Gaviscon®;

(iii) mucosal protective agents, e.g., polaprezinc, ecabet sodium, rebamipide, teprenone, cetraxate, sucralfate, chloropylline-copper and plaunotol;

(iv) anti-gastric agents, e.g., Anti-gastrin vaccine, itriglumide and Z-360;

(v) 5-HT_3 antagonists, e.g., dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapine, granisetron,

tropisetron, E-3620, ondansetron and indisetron;

(vi) 5-HT_4 agonists, e.g., tegaserod, mosapride, cinitapride and oxtriptane;

(vii) laxatives, e.g., Trifyba®, Fybogel®, Konsyl®, Isogel®, Regulan®, Celevac® and Normacol®;

(viii) $GABA_B$ agonists, e.g., baclofen and AZD-3355;

(ix) $GABA_B$ antagonists, e.g., GAS-360 and SGS-742;

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

(xi) dopamine antagonists, e.g., metoclopramide, domperidone and levosulpiride;

(xii) Tachykinin (NK) antagonists, particularly NK-3, NK-2 and NK-1 antagonists, e.g., nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant and 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl-piperidine (2S,3S);

(xiii) nitric oxide synthase inhibitors, e.g., GW-274150, tilarginine, P54, guanidioethyldisulfide and nitroflurbiprofen;

(xiv) vanilloid receptor 1 antagonists, e.g., AMG-517 and GW-705498;

(xv) ghrelin agonists, e.g., capromorelin and TZP-101;

(xvi) AchE release stimulants, e.g., Z-338 and KW-5092.

The above-mentioned drugs (i)-(xvi) and compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed, prepared

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

Examples

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

In the following Reference Examples and Examples, the "room temperature" generally means about 10°C to about 35°C, but it is not particularly strictly limited. The mixing ratio of liquids shows a volume ratio. Unless otherwise specified, "%" means weight %. The yield is in mol/mol%. Silica gel column chromatography was performed using silica gel 60 (0.063-0.200 mm) manufactured by MERCK or Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (product name) NH (described as basic silica gel column chromatography). The melting point was measured using Yanagimoto trace melting point measurement apparatus or Buechi trace melting point measurement apparatus (B-545), and shown without amendment. For ^{1}H-NMR spectrum, tetramethylsilane was used as the internal standard, and Varian Gemini-200 (200 MHz), Mercury-300 (300 MHz) spectrometer, Bruker AVANCE AV300 (300 MHz) and JNM-AL400 (400 MHz) nuclear magnetic resonance apparatuses JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) were used for the measurement. The following abbreviations are used for showing the measurement results. s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, dt: double triplet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, br: broad, brs: broad singlet, J: coupling constant, Hz: Hertz.

Reference Example 1

2-bromo-1-(2-fluorophenyl)propan-1-one

To a solution of 2'-fluoropropiophenone (25.0 g) in acetic acid (250 mL) was slowly added bromine (8.4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 hr, and concentrated under reduced pressure. Water (200 mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with diisopropyl ether. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil (yield 36.8 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 2

ethyl 2-cyano-4-oxo-4-phenylbutanoate

Potassium carbonate (13.82 g) was added to ethyl cyanoacetate (37 mL), and the mixture was stirred at 40-45°C for 45 min. A solution (100 mL) of phenacyl bromide (10.0 g) in acetone was added dropwise over 30 min. After completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Excess ethyl cyanoacetate contained in the obtained oil was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 10.41 g, 90%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 3

methyl 2-cyano-4-(2-fluorophenyl)-3-methyl-4-oxobutanoate

To a solution of methyl cyanoacetate (15.5 mL) and diisopropylethylamine (64 mL) in tetrahydrofuran (110 mL) was added a solution of 2-bromo-1-(2-fluorophenyl)propan-1-one (36.8 g) in tetrahydrofuran (160 mL), and the mixture was stirred at 70°C for 20 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, the insoluble material was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=5:1) to give the title compound as a brown oil (yield 31.9 g, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 4

ethyl 2-cyano-4-(2-fluorophenyl)-4-oxobutanoate

To a solution of 2'-fluoroacetophenone (28.6 g) in ethyl acetate (400 mL) was added copper (II) bromide (92.6 g), and the mixture was heated under reflux for 4 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the insoluble material was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give crude 2-bromo-1-(2-fluorophenyl)ethanone (yield 90.5 g) as an oil. Potassium carbonate (88 g) was added to ethyl cyanoacetate (168 g), and the mixture was stirred at 45°C for 1 hr. A solution (360 mL) of crude 2-bromo-1-(2-fluorophenyl)ethanone (90.5 g) in acetone was added dropwise over 20 min. After completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. Water (300 mL) and ethyl acetate (300 mL) were added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 10% aqueous sodium dihydrogen phosphate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Excess ethyl cyanoacetate contained in the obtained oil was evaporated under reduced pressure and the

residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=20:1→4:1) to give the title compound as an oil (yield 64.0 g, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 5

ethyl 2-cyano-4-oxo-4-[(2-trifluoromethyl)phenyl]butanoate

2'-(Trifluoromethyl)acetophenone (10.0 g) was dissolved in chloroform (30 mL) and diethyl ether (30 mL), a solution of bromine (8.50 g) in chloroform (20 mL) was added dropwise while maintaining the reaction temperature at not higher than 25°C. After the dropwise addition, the mixture was stirred at room temperature for 1 hr, water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, concentration under reduced pressure to give crude 2-bromo-1-(2-trifluoromethylphenyl)ethanone. Potassium carbonate (13.82 g) was added to ethyl cyanoacetate (44.44 g), and the mixture was stirred at 45°C for 1 hr. A solution of crude 2-bromo-1-(2-trifluoromethylphenyl)ethanone in acetone (100 mL) was added dropwise. After completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr, and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Excess ethyl cyanoacetate contained in the obtained oil was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→7:1) to give the title compound as an oil (yield 10.43 g, from 2'-(trifluoromethyl)acetophenone, yield 66%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 6

ethyl 2-chloro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution (60 mL) of ethyl 2-cyano-4-oxo-4-phenylbutanoate (5.0 g) in tetrahydrofuran was blown in hydrogen chloride (28 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. Then, nitrogen was blown in to remove excess hydrogen chloride. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=6:1) to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 4.24 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 7

ethyl 2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

A mixture of ethyl 2-cyano-4-(2-fluorophenyl)-4-oxobutanoate (19.3 g) and 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (100 mL) was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=10:1→3:1) to give the title compound as a brown solid (yield 8.76 g, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 8

methyl 2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution of methyl 2-cyano-4-(2-fluorophenyl)-3-methyl-4-oxobutanoate (31.0 g) in ethyl acetate (30 mL) was added 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (150 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2

days. Water (200 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed twice with water, and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate to give the title compound as white crystals (yield 19.3 g, 58%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.33 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12-7.42 (4H, m), 8.53 (1H, brs).

Reference Example 9

ethyl 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution (50 mL) of ethyl 2-chloro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (8.5 g) in ethanol was added 10% palladium carbon (50% containing water, 0.5 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→1:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 4.50 g, 62%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 10

ethyl 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution (80 mL) of ethyl 2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (8.6 g) in ethanol was added 10% palladium carbon (50% containing water, 0.86 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 36 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (70 mL), 10% palladium carbon (50% containing water, 0.90 g) was added, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 60 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=10:1→5:1) to give the title compound as a brown solid (yield 1.37 g, 18%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 11

methyl 5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution of methyl 2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (10.2 g) in methanol (200 mL) was added 10% palladium carbon (50% containing water, 1.28 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 20 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (100 mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl.acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave the title compound as white crystals (yield 6.70 g, 76%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 12

ethyl 5-[(2-trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar operation as in Reference Examples 7 and 9 and using ethyl 2-cyano-4-oxo-4-[(2-trifluoromethyl)phenyl]butanoate, the title compound was obtained as colorless crystals. More specifically, a mixture of ethyl 2-cyano-4-[(2-trifluoromethyl)phenyl]-4-oxobutanoate (10.2 g) and 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (100 mL) was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and

the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=10:1→3:1) to give ethyl 2-chloro-5-[(2-trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate as a brown solid (yield 6.37 g, 59%). This was dissolved in ethanol (120 mL), 10% palladium carbon (50% containing water, 0.5 g) was added, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→1:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 2.89 g, 51%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 13

(5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanol

A solution (100 mL) of ethyl 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (2.16 g) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, and a 1.5 mol/L solution (24 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise over 10 min. The mixture was further stirred at -78°C for 1 hr, water (2 mL) was added dropwise over 2 min, and the mixture was further stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered using celite and anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale-red powder (yield 1.51 g, 87%).
^{1}H-NMR (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).

Reference Example 14

[5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methanol

By a similar operation as in Reference Example 13 and using methyl 5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.63 g) and a solution (15 mL) of 1.5 mol/L diisobutylaluminum hydride in toluene, the title compound was obtained as white crystals (yield 1.18 g, 82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 15

5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (45 mL) of (5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methanol (1.51 g) in acetonitrile were added tetra-n-propylammonium perruthenate (0.46 g), N-methylmorpholine N-oxide (2.36 g) and molecular sieves 4A powder (4.5 g), and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow powder (yield 0.92 g, 62%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 16

5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 15 and using [5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methanol (1.17 g), tetra-n-propylammonium perruthenate (101 mg), N-methylmorpholine N-oxide (1.01 g) and molecular sieves 4A powder (572 mg), the title compound was obtained as pale-pink crystals (yield 0.67 g, 58%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 17

5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A solution (220 mL) of ethyl 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (11.6 g) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, and a 1.5 mol/L solution (100 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise over 10 min. The mixture was stirred at -78°C for 1 hr and water (10 mL) was added dropwise over 2 min. The mixture was allowed to

warm to room temperature and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was filtered by adding celite and anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a pale-yellow oil (yield 8.3 g). To a solution (220 mL) of the obtained pale-yellow oil (8.30 g) in acetonitrile were added tetra-n-propylammonium perruthenate (1.75 g), N-methylmorpholine N-oxide (13.5 g) and molecular sieves 4A powder (5 g), and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→1:1) to give the title compound as yellow crystals (yield 5.6 g, 60%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 18

5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A solution (28 mL) of ethyl 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.38 g) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, and a 1.5 mol/L solution (13 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise over 10 min. The mixture was further stirred at -78°C for 1 hr, and water (3 mL) was added dropwise over 2 min. The mixture was allowed to warm to room temperature and the mixture was further stirred for 1 hr. The reaction mixture was filtered by adding celite and anhydrous magnesium sulfate, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a pale-yellow oil (yield 1.14 g). The obtained oil (1.14 g) was dissolved in acetonitrile (50 mL), and tetra-n-propylammonium perruthenate (0.26 g), N-methylmorpholine N-oxide (1.32 g) and molecular sieves 4A powder (5 g) were added to this solution. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give the title compound as colorless crystals (yield 0.71 g, 61%).

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

Reference Example 19

methyl 1H-pyrrole-3-carboxylate

To a suspension of potassium tert-butoxide (17.9 g) in tetrahydrofuran (200 mL) was added dropwise a solution of p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (25.2 g) and methyl acrylate (11.8 mL) in tetrahydrofuran (200 mL) over 30 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a white solid (yield 6.56 g, 41%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.82 (3H, s), 6.15 (1H, m), 6.75 (1H, m), 7.43 (1H, m), 8.50 (1H, brs).

Reference Example 20

methyl 4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar operation as in Reference Example 19 and using p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (94.6 g), methyl crotonate (48.5 g) and potassium tert-butoxide (76.7 g), the title compound was obtained as a pale-yellow solid (yield 16.8 g, 25%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.53-6.54 (1H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, brs).

Reference Example 21

ethyl 2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

Vinyl acetate (13.4 g) was added dropwise over 2 hr to bromine (25 g) under ice-cooling with stirring. The reaction mixture was further stirred at the same temperature for 1 hr.

Ethyl 3-oxobutanoate (18.5 g) was added, and 25% aqueous ammonia solution (44 mL) was added dropwise over 1 hr. The reaction mixture was further stirred at room temperature for 30 min, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1) and recrystallized from hexane to give the title compound as a colorless solid (yield 7.56 g, 35%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 22

methyl 5-bromo-1H-pyrrole-3-carboxylate

A solution (30 mL) of methyl 1H-pyrrole-3-carboxylate (3.06 g) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, N-bromosuccinimide (4.38 g) and then pyridine (3 drops) were added, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=5:1) to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 3.08 g, 62%).

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

Reference Example 23

methyl 5-bromo-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar operation as in Reference Example 22 and using methyl 4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.0 g) and N-bromosuccinimide (1.28 g), the title compound was obtained as a pale-yellow solid (yield 489 mg, 31%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.23 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.37 (1H, d, J=3.0

Hz), 8.40 (1H, brs).

Reference Example 24

ethyl 5-bromo-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution of ethyl 2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.53 g) in tetrahydrofuran (20 mL) was added N-bromosuccinimide (1.78 g) at -78°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Water and diethyl ether were added to extract the reaction mixture. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure at 5°C or below. The residue was washed with hexane to give the title compound as a colorless solid (yield 2.26 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 25

2-hydroxy-5-pyrimidinesulfonic acid

Fuming sulfuric acid (containing 25% sulfur dioxide, 100 mL) was cooled to 0°C, and 2-aminopyrimidine (25 g) was gradually added over 1 hr. The mixture was heated to 180°C and stirred for 40 hr. After cooling to room temperature, the mixture was poured into ice (1 kg). The precipitate was collected by filtration and recrystallized from water to give the title compound (yield 25.6 g, 55%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 6.20-7.20 (2H, m), 8.71 (2H, s).

Reference Example 26

2-chloro-5-pyrimidinesulfonyl chloride

A mixture of 2-hydroxy-5-pyrimidinesulfonic acid (12.8 g) and phosphorus pentachloride (37.8 g) was stirred at 180°C for 4 hr. After cooling to room temperature, toluene (200 mL) was added, and the insoluble material was filtered off. The filtrate was washed with ice water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was stood in a freezer for one day to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 14.8 g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 9.19 (2H, s).

Reference Example 27

6-chloropyridazine-3-thiol

To a suspension (88 mL) of sodium hydrogensulfide (3.78 g) in ethanol was added 3,6-dichloropyridazine (5.0 g), and the mixture was refluxed for 1 hr. The solvent was evaporated under reduced pressure, and water (12.5 mL) was added. The mixture was adjusted to about pH 9 with 2 mol/L sodium hydroxide solution, and the precipitate was filtered off. The filtrate was adjusted to about pH 2 with 6 mol/L hydrochloric acid and the precipitate was collected by filtration to give the title compound as a yellow solid (yield 4.74 g, 96%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 6.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=9.6 Hz).

Reference Example 28

6-chloropyridazine-3-sulfonyl fluoride

To a mixture cooled to -20°C of methanol (10 mL) and water (10 mL) were added potassium hydrogenfluoride (16 g) and 6-chloropyridazine-3-thiol (2.37 g). After stirring at the same temperature for 20 min, chlorine was blown in for 30 min. Ice water (20 mL) was added and the precipitate was collected by filtration. The precipitate was extracted with ethyl acetate and water. The extract was washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to allow crystallization, and the crystals were washed with hexane to give the title compound as a gray solid (yield 1.68 g, 53%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.86-7.89 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m).

Reference Example 29

pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride

A mixture of 3-pyridinesulfonic acid (50.0 g), phosphorus pentachloride (80.0 g) and phosphorus oxychloride (100 mL) was stirred at 120°C for 8 hr. Under a nitrogen atmosphere, the mixture was cooled to room temperature, and chloroform (dehydrated, 330 mL) was added. Hydrogen chloride was blown

in, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with chloroform (dehydrated) to give the title compound as a white solid (yield 54.7 g, 81%).

^{1}H-NMR (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).

Reference Example 30

6-methoxypyridin-3-ylsulfonyl chloride

5-Amino-2-methoxypyridine (1.24 g) was dissolved in acetic acid (8.3 mL), and the mixture was stirred under ice-cooling. Concentrated hydrochloric acid (8.3 mL) was added, and an aqueous solution (5 mL) of sodium nitrite (689 mg) was added dropwise over 15 min while keeping the inside temperature at not higher than 10°C. The reaction mixture was stirred for 10 min, and gradually added at 5°C to a mixture of cuprous chloride (280 mg) and acetic acid (17 mL) saturated in advance with sulfur dioxide gas. The mixture was allowed to gradually warm to room temperature until the generation of gas stopped. The reaction mixture was concentrated to about 5 mL under reduced pressure, and the precipitate was collected by filtration to give the title compound (yield 1.0 g, 51%) as crude crystals. This compound was used for the next reaction without purification.

Reference Example 31

6-chloropyridin-3-ylsulfonyl chloride

Under ice-cooling, thionyl chloride (12 mL) was added dropwise over 1 hr to water (70 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 12 hr to give a sulfur dioxide-containing solution. Separately, under ice-cooling, 5-amino-2-chloropyridine (5.0 g) was added to concentrated hydrochloric acid (40 mL) and the mixture was stirred. An aqueous solution (12.5 mL) of sodium nitrite (2.88 g) was added dropwise while keeping the inside temperature at not higher than 5°C, and the mixture was further stirred for 15 min. The reaction mixture was gradually added at 5°C to the above-mentioned sulfur dioxide-containing solution added with

cuprous chloride (70 mg). Under ice-cooling, the mixture was further stirred for 30 min. The precipitate was collected by filtration, and washed with water and ethanol to give the title compound (yield 4.79 g, 58%).

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

Reference Example 32

2-chloro-3-pyridinesulfonyl chloride

Under ice-cooling, thionyl chloride (24 mL) was added dropwise over 1 hr to water (140 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 12 hr to give a sulfur dioxide-containing solution. Separately, under ice-cooling, 3-amino-2-chloropyridine (10 g) was added to concentrated hydrochloric acid (80 mL) and the mixture was stirred. An aqueous solution (25 mL) of sodium nitrite (5.75 g) was added dropwise while keeping the inside temperature at not higher than 5°C, and the mixture was further stirred for 15 min. The reaction mixture was gradually added at 5°C to the above-mentioned sulfur dioxide-containing solution added with cuprous chloride (140 mg). Under ice-cooling, the mixture was further stirred for 30 min, and the precipitate was collected by filtration and washed with water and ethanol to give the title compound (yield 6.99 g, 42%).

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

Reference Example 33

6-chloro-5-methylpyridine-3-amine

Reduced iron (793 mg) was added to an aqueous solution (25 mL) of ammonium chloride (1.27 g), and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. A solution (10 mL) of 2-chloro-3-methyl-5-nitropyridine (816 mg) in methanol was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred at 40°C for 20 min and at 50°C for 1.5 hr and further refluxed for 1 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with methanol. Methanol was mostly

removed by concentration under reduced pressure, and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give the title compound as a solid (yield 280 mg, 42%).

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

Reference Example 34

6-chloro-5-methylpyridine-3-sulfonyl chloride

Under ice-cooling, thionyl chloride (0.6 mL) was added dropwise over 30 min to water (3.4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 hr to give a sulfur dioxide-containing solution. Separately, under ice-cooling, 6-chloro-5-methylpyridine-3-amine (278 mg) was added to concentrated hydrochloric acid (6 mL) and the mixture was stirred. An aqueous solution (2 mL) of sodium nitrite (148 mg) was added dropwise while keeping the inside temperature at not higher than 5°C, and the mixture was further stirred for 15 min. The reaction mixture was gradually added at 5°C to the above-mentioned sulfur dioxide-containing solution added with cuprous chloride (5 mg). Under ice-cooling, the mixture was further stirred for 30 min, and the precipitate was collected by filtration and washed with water to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 271 mg, 62%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.54 (3H, s), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s).

Reference Example 35

2-pyridinesulfonyl chloride

Under ice-cooling, 2-mercaptopyridine (2.0 g) was added to sulfuric acid (50 mL) and the mixture was stirred. Sodium hypochlorite solution (chlorine content 5%, 126 mL) was added dropwise over 1.5 hr, and the mixture was further stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was

diluted with water (100 mL), and extracted with dichloromethane. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil (yield 2.45 g, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.69-7.71 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 8.83-8.85 (1H, m).

Reference Example 36

ethyl 1-[(2-chloro-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

Ethyl 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.60 g) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), sodium hydride (60% in oil, 446 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. 15-Crown-5 (2.24 mL) was added and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 2-Chloro-5-pyrimidinesulfonyl chloride (2.06 g) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give the title compound as a yellow oil (yield 2.03 g, 70%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 37

ethyl 1-[(2-methyl-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

Under a nitrogen atmosphere, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (87 mg) and 2 mol/L trimethylaluminum-hexane solution (1.5 mL) were added to a solution of ethyl 1-[(2-chloro-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (588 mg) in tetrahydrofuran

(20 mL) with stirring. The mixture was stirred at room temperature for 15 min and 2 mol/L trimethylaluminum-hexane solution (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 20 min, ice water (100 mL) and ammonium chloride (2.0 g) were added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 350 mg, 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 38

ethyl 1-[(2-amino-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

7 mol/L ammonia-methanol solution (1.0 mL) was added to a solution of ethyl 1-[(2-chloro-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (392 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) with stirring. The mixture was stirred at room temperature for 20 min, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colorless solid (yield 373 mg, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 39

ethyl 1-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

A mixture of ethyl 1-[(2-amino-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (373 mg), 2-bromo-1,1-diethoxyethane (394 mg) and acetic acid (20 mL) was stirred in

a microwave reaction apparatus at 130°C for 30 min. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→ethyl acetate) to give the title compound as a brown solid (yield 157 mg, 40%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 40

ethyl 5-phenyl-1-(pyridazin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

Ethyl 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.06 g) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), sodium hydride (60% in oil, 300 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. 15-Crown-5 (1.52 mL) was added and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 6-Chloropyridazine-3-sulfonyl fluoride (1.28 g) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. Hydrazine (1.60 g) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 5.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel

column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound (yield 613 mg, yield 24% (containing impurity)).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 41

methyl 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

Sodium hydride (60% in oil, 1.1 g) was washed with hexane, and suspended in N,N-dimethylformamide (50 mL). A solution (10 mL) of methyl 5-bromo-1H-pyrrole-3-carboxylate (5.0 g) in N,N-dimethylformamide was added to the suspension at 0°C. After stirring at 0°C for 30 min, a solution of benzenesulfonyl chloride (3.3 mL) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=5:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 8.5 g, 99%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 42

methyl 5-bromo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

Sodium hydride (60% in oil, 202 mg) was washed with hexane and suspended in N,N-dimethylformamide (10 mL). A solution (10 mL) of methyl 5-bromo-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (1.0 g) in N,N-dimethylformamide was added dropwise at -78°C. After completion of the dropwise addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30

min and added dropwise to an ice-cooled solution (10 mL) of benzenesulfonyl chloride (0.71 mL) in N,N-dimethylformamide. After completion of the dropwise addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound as a brown solid (yield 1.13 g, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 43

ethyl 2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar operation as in Reference Example 41 and using ethyl 2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (8.81 g), sodium hydride (60% in oil, 2.58 g) and benzenesulfonyl chloride (7.8 mL), the title compound was obtained as white crystals (yield 14.3 g, 85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 44

ethyl 5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

Ethyl 5-bromo-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (2.26 g) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL), sodium hydride (60% in oil, 1.16 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. 15-Crown-5 (5.90 mL) was added and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 3-Pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (3.13 g) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give

the title compound as a yellow oil (yield 2.31 g, 64%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 45

ethyl 2-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

A suspension of ethyl 5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (2.26 g), phenylboronic acid (1.54 g), dichloro[bis(triphenylphosphine)]palladium (211 mg) and sodium carbonate (1.91 g) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL)-water (10 mL) was stirred at 80°C for 40 min. After cooling, the reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The organic layer was separated from the filtrate, washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→6:4) to give the title compound as a colorless oil (yield 2.39 g, about 100%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 46

[5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol

A solution (80 mL) of methyl 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (7.1 g) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, a 1.5 mol/L solution (42 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise over 30 min and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. 1 mol/L hydrochloric acid (20 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to

give the title compound as a brown oil (yield 7.1 g, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 47

[2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol

By a similar operation as in Reference Example 13 and using ethyl 2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (8.05 g) and 1.5 mol/L diisobutylaluminum hydride toluene solution (55 mL), the title compound was obtained as white crystals (yield 6.61 g, 96%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 48

5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (80 mL) of [5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol (7.1 g) in acetonitrile were added tetra-n-propylammonium perruthenate (0.63 g), N-methylmorpholine N-oxide hydrate (4.2 g) and molecular sieves 4A powder (3.5 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 4.6 g, 71%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 49

5-bromo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 17 and using methyl 5-bromo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate, the title compound was obtained as a colorless solid (1.78 g, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.14 (3H, s), 7.50-7.62 (3H, m), 7.91-7.96 (2H, m), 8.04 (1H, s), 9.77 (1H, s).

Reference Example 50

4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A suspension of 5-bromo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.78 g), phenylboronic acid (1.37 g), dichloro[bis(triphenylphosphine)]palladium (0.19 g) and sodium carbonate (1.72 g) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL)-water (10 mL) was stirred at 100°C for 1 hr. 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (15 mL) was added, and the mixture was stirred at 90°C for 3 hr. After cooling, the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→1:1), and the obtained solid was washed with hexane to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 815 mg, 69%).

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

Reference Example 51

2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a mixture of [2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol (6.35 g), dimethyl sulfoxide (50 mL) and triethylamine (25 mL) was added sulfur trioxide·pyridine complex (4.57 g), and the mixture was stirred at room temperature for 12 hr. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous

sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give a white title compound (yield 5.27 g, 84%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 52

2-methyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 2-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (4.59 g) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (5 mL) was added 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (2.5 mL) at 0°C, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as a white solid (yield 1.06 g, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 53

2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 44 and using 2-methyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.10 g), sodium hydride (60% in oil, 1.20 g), 15-crown-5 (6.0 mL) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (3.22 g), the title compound was obtained as white crystals (yield 1.10 g, 44%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 54

5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-

carbaldehyde

To a solution of 2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (974 mg) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was added N-bromosuccinimide (1.17 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as white crystals (yield 675 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 55

5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Under an argon atmosphere, 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (342 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (20 mL) and sodium hydride (60% in oil, 240 mg) was added while stirring at room temperature. After stirring at the same temperature for 15 min, 15-crown-5 (1.21 mL) was added, and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. Pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (642 mg) was added, and the mixture was further stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a brown solid (yield 470 mg, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 56

1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Under an argon atmosphere, 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (171 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (20 mL), and sodium hydride (60% in oil, 200 mg) was added at room temperature while stirring. After stirring at the same temperature for 15 min, 15-crown-5 (1.01 mL) was added, and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 6-Methoxypyridin-3-ylsulfonyl chloride (623 mg) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as an oil (yield 59 mg, 17%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 57

1-(6-chloropyridin-3-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Under an argon atmosphere, 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (514 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (15 mL), and sodium hydride (60% in oil, 180 mg) was added at room temperature while stirring. After stirring at the same temperature for 15 min, 15-crown-5 (0.90 mL) was added, and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 6-Chloropyridin-3-ylsulfonyl chloride (827 mg) was added, and the mixture was further stirred at the

same temperature for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give the title compound as an oil (yield 762 mg, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 58

1-(2-chloropyridin-3-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 55 and using 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (514 mg), sodium hydride (60% in oil, 180 mg), 15-crown-5 (0.90 mL) and 2-chloro-3-pyridinesulfonyl chloride (716 mg), the title compound was obtained as an amorphous form (yield 716 mg, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 59

1-(2-chloropyrimidin-5-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 55 and using 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (342 mg), sodium hydride (60% in oil, 120 mg), 15-crown-5 (0.60 mL) and 2-chloro-5-pyrimidinesulfonyl chloride (554 mg), the title compound was obtained as a yellow solid (yield 390 mg, 56%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 60

1-[(6-chloro-5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 55 and using 5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (171 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.30 mL) and 6-chloro-5-methylpyridine-3-sulfonyl chloride (270 mg), the title compound was obtained as a solid (yield 244 mg, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 61

2-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A solution (15 mL) of ethyl 2-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (980 mg) in tetrahydrofuran was cooled to -78°C, a 1.5 mol/L solution (5.3 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise over 10 min., and the mixture was warmed to 0°C over 2 hr. Water (100 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was filtered through celite, and the organic layer was collected, washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile solution (25 mL), tetra-n-propylammonium perruthenate (93 mg), N-methylmorpholine N-oxide hydrate (466 mg) and molecular sieves 4A powder (500 mg) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate (30 mL) was added to the residue. The mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 235 mg, 27%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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,

hydride (60% in oil, 503 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (2.77 g) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. Pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (1.35 g) was added, and the mixture was further stirred for 3 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→2:3) and crystallized from diisopropyl ether-ethyl acetate (4:1) to give the title compound as colorless crystals (yield 680 mg, 82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 64

1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (36 mL) of 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (240 mg) in tetrahydrofuran was added sodium hydride (60% in oil, 201 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (1.11 g) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. Pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (537 mg) was added, and the mixture was further stirred for 3 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:3) and crystallized from diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 380 mg, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 65

4-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

4-Methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (185 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), sodium hydride (60% in oil, 60 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. 15-Crown-5 (0.30 mL) was added and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 3-Pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (231 mg) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 172 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 66

4-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 65 and using 4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (185 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.30 mL) and 2-pyridinesulfonyl chloride (231 mg) instead of 3-pyridinesulfonyl chloride hydrochloride, the title compound was obtained as an amorphous form (yield 262 mg, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.03 (3H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.21-7.49 (5H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.64-8.65 (1H, m),

9.98 (1H, s).

Reference Example 67

1-[(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 65 and using 4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (185 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.30 mL) and (1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl chloride (253 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 294 mg, 86%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 68

1-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 65 and using 4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (185 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.30 mL) and (5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl chloride (298 mg), the title compound was obtained as an oil (yield 379 mg, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 69

1-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a reaction under similar conditions as in Reference Example 65 and using 4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (185 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.30 mL) and (2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl chloride (275 mg), the title compound was obtained as an oil (yield 27.8 mg, 8%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 70

5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 65 and using 5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (301 mg), sodium hydride (60% in oil, 179 mg), 15-crown-5 (0.88 mL) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (476 mg), the title compound was obtained as white crystals (yield 440 mg, 87%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 71

1-[5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine

To a solution (60 mL) of 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (3.5 g) in methanol were added methylammonium chloride (7.5 g) and sodium cyanoborohydride (2.4 g), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield 4.4 g, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 72

tert-butyl {[5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-

yl]methyl}methylcarbamate

To a solution of 1-[5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine (4.4 g) in ethyl acetate (60 mL) was added di-tert-butyl bicarbonate (2.8 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 3.4 g, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 73

tert-butyl [(5-bromo-1H-pyrrol-3-yl)methyl]methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (1.0 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (15 mL) and methanol (5 mL), and 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (1.5 mL) was added dropwise at not more than 10°C. After stirring at the same temperature for 4 hr, water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→4:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 410 mg, 61%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 74

tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

116

To a suspension (10 mL) of sodium hydride (60% in oil, 204 mg) in tetrahydrofuran was added a solution (3 mL) of tert-butyl [(5-bromo-1H-pyrrol-3-yl)methyl]methylcarbamate (410 mg) in N,N-dimethylformamide at 0°C, and 15-crown-5 (938 mg) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (456 mg) were added at the same temperature. After stirring at room temperature for 2 hr, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→3:1) to give the title compound as a pale-yellow powder (yield 522 mg, 85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 75

tert-butyl {[1-(2-chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

1-(2-Chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (443 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (0.74 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (97 mg) in methanol (2.5 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), di-tert-butyl bicarbonate (1.40 g), sodium hydrogencarbonate (0.54 g) and water (13 mL) were added, and the mixture was stirred at room

temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1) to give the title compound as a solid (yield 361 mg, 61%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 76

tert-butyl {[1-(6-chloro-5-methyl-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

1-[(6-Chloro-5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (244 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (6.8 mL), a 2 mol/L solution (0.34 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (51 mg) in methanol (3 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 3 min. di-tert-Butyl bicarbonate (654 mg) was added, and water (5 mL) and sodium hydrogencarbonate (420 mg) were added 3 min later. The mixture was further stirred at room temperature for 30 min, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1) to give the title compound as an oil (yield 247 mg, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 77

tert-butyl ({[1-(6-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

1-[(6-Chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.27 g) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (20 mL), a 2 mol/L solution (2.1 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (277 mg) in methanol (10 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. di-tert-Butyl bicarbonate (3.99 g) was added, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), sodium hydrogencarbonate (1.53 g) and water (36 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1) to give the title compound as a solid (yield 544 mg, 32%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 78

tert-butyl methyl({[1-(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)carbamate

Under an argon atmosphere, a mixture of tert-butyl ({[1-(6-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (100 mg), methylboronic acid (14 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (25 mg), potassium carbonate (90 mg) and dioxane (3 mL) was stirred at 80°C for 24

hr. Methylboronic acid (14 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (25 mg) were added, and the mixture was stirred at 90°C for 24 hr. Methylboronic acid (14 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (25 mg), potassium carbonate (90 mg) and dioxane (2 mL) were added, and the mixture was stirred at 90°C for 24 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as an oil (yield 85.8 mg, 36%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 79

tert-butyl methyl{[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(3-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

Under an argon atmosphere, a suspension of tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (232 mg), 3-thienylboronic acid (138 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (31.3 mg) and sodium carbonate (175 mg) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL) and water (5 mL) was stirred at 105°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 189 mg, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 80

tert-butyl {[5-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-fluorophenyl)boronic acid (195 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 293 mg, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 81

tert-butyl methyl{[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (2-methylphenyl)boronic acid (190 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 210 mg, 68%). More specifically, a suspension of tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (2-methylphenyl)boronic acid (190 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL) and water (7.5 mL) was stirred at 105°C for 18 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:1→3:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 210 mg, 68%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 82

tert-butyl {[5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-fluoro-2-methylphenyl)boronic acid (215 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 216 mg, 67%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 83

tert-butyl methyl{[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-methyl-3-thienyl)boronic acid (198 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 200 mg, 64%). More specifically, a suspension of tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-methyl-3-thienyl)boronic acid (198 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium

carbonate (222 mg) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL) and water (7.5 mL) was stirred at 105°C for 18 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=6:1→3:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 200 mg, 64%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 84

tert-butyl {[5-(3-cyanophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (3-cyanophenyl)boronic acid (205 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 298 mg, 94%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 85

tert-butyl {[5-(2-chlorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (2-chlorophenyl)boronic acid (218 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-blue oil (yield 171 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 86

tert-butyl {[5-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (2,4-difluorophenyl)boronic acid (198 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (220 mg), the title compound was obtained as a colorless oil (yield 113 mg, 50%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 87

tert-butyl {[5-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (2,5-difluorophenyl)boronic acid (220 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (220 mg), the title compound was obtained as a colorless oil (yield 135 mg, 60%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 88

tert-butyl {[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-chloro-2-

fluorophenyl)boronic acid (243 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (220 mg), the title compound was obtained as a colorless oil (yield 127 mg, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 89

tert-butyl {[5-(2,4-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 44 and using tert-butyl {[5-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (113 mg), sodium hydride (60% in oil, 51 mg), 15-crown-5 (0.21 mL) and pyridine-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (113 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 110 mg, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 90

tert-butyl {[5-(2,5-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 44 and using tert-butyl {[5-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (135 mg), sodium hydride (60% in oil, 60 mg), 15-crown-5 (0.25 mL) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (135 mg), the title compound was obtained as a colorless oil (yield 105 mg, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 91

tert-butyl {[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 44 and using tert-butyl {[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (127 mg), sodium hydride (60% in oil, 54 mg), 15-crown-5 (0.22 mL) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride hydrochloride (120 mg), the title compound was obtained as a colorless oil (yield 103 mg, 57%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 92

tert-butyl {[5-(3-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (3-fluorophenyl)boronic acid (195 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 280 mg, 90%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 93

tert-butyl {[5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

5-Bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (565 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) and methanol (2 mL), a 40% solution (1.5 mL) of methylamine methanol was added at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. Sodium borohydride (130 mg) was added to the reaction mixture at room temperature and the mixture was stirred for 15 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate

solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (6 mL), di-tert-butyl bicarbonate (0.45 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. To the reaction mixture was added 1 mol/L hydrochloric acid (10 mL), and the mixture was further stirred for 15 min. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give a mixture of the title compound and 5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde. The mixture was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (4 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hr. To the reaction mixture was added a solution of sodium borohydride (131 mg) in methanol (1 mL), and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (6 mL), di-tert-butyl bicarbonate (0.45 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous

sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 384 mg, 50%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 94

2-bromo-1-(2,6-difluorophenyl)ethanone

To a solution of 1-(2,6-difluorophenyl)ethanone (10.0 g) in diethyl ether (50 mL) was added anhydrous aluminum chloride (86 mg) and the mixture was stirred for 5 min. Bromine (3.3 mL) was added dropwise at 10-15°C. After stirring at room temperature for 2 hr, the mixture was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 15.2 g, about 100%).

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

Reference Example 95

ethyl 2-cyano-4-(2,6-difluorophenyl)-4-oxobutanoate

To a solution of ethyl cyanoacetate (7.24 g) and diisopropylethylamine (19.9 g) in tetrahydrofuran (30 mL) was added dropwise a solution of 2-bromo-1-(2,6-difluorophenyl)ethanone (15.16 g) in tetrahydrofuran (15 mL) at 10-15°C. The mixture was stirred at room temperature for 12 hr. The reaction mixture was filtered, and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed successively with water, 1 mol/L hydrochloric acid and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→3:2)

to give the title compound as a pale-green oil (yield 13.8 g, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 96

methyl 2-cyano-4-(4-cyclohexylphenyl)-4-oxobutanoate

4-Cyclohexylacetophenone (10.0 g) was dissolved in chloroform (30 mL) and diethyl ether (30 mL), and bromine (8.70 g) was slowly added dropwise. After completion of the dropwise addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr, diluted with water and extracted with chloroform. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give crude 2-bromo-1-(5-cyclohexylpyridin-2-yl)ethanone (15.8 g) as an oil. This was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), and added dropwise to a mixture of methyl cyanoacetate (4.95 g), diisopropylethylamine (16.2 g) and tetrahydrofuran (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hr, the insoluble material was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→3:1) to give the title compound as an oil (yield 12.1 g, 82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 97

ethyl 2-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

A solution (14 mL) of ethyl 2-cyano-4-(2,6-difluorophenyl)-4-oxobutanoate (13.83 g) in ethyl acetate was

added dropwise to 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (100 mL) at 10-15°C. The mixture was stirred at room temperature for 12 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→8:2) to give the title compound as yellow crystals (yield 10.0 g, 68%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 98

methyl 2-chloro-5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

14% Hydrogen chloride - 1,4-dioxane solution (50 mL) was added to methyl 2-cyano-4-(4-cyclohexylphenyl)-4-oxobutanoate (12.1 g) and the mixture was stirred at room temperature for 8 hr and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diisopropyl ether and collected by filtration to give a nearly 1:1 mixture (3.41 g) of the title compound and methyl 2-amino-5-(4-cyclohexylphenyl)-3-furoate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:2) to give the title compound as crystals (yield 0.64 g, 5%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 99

methyl 2-chloro-4-fluoro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a suspension of methyl 2-chloro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4.66 g) synthesized from methyl cyanoacetate and phenacyl bromide in the same manner as in Reference Example 95 and Reference Example 97 in acetonitrile (200 mL) was added 2,6-dichloro-N-fluoropyridinium triflate (6.26 g) over 10 min

under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hr and at room temperature for 2 hr, and concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 815 mg, 16%). More specifically, to a solution of methyl cyanoacetate (41 g) and diisopropylethylamine (117 g) in tetrahydrofuran (2600 mL) was added dropwise a solution of phenacyl bromide (75 g) in tetrahydrofuran (370 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 hr. The reaction mixture was filtered, and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed successively with 1 mol/L hydrochloric acid, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with diethyl ether to give methyl 2-cyano-4-phenyl-4-oxobutanoate as a brown oil (yield 77.4 g, 95%). To a solution (125 mL) of ethyl 2-cyano-4-(2,6-difluorophenyl)-4-oxobutanoate (25 g) in ethyl acetate was added dropwise 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 18 hr, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with diisopropyl ether to give methyl 2-chloro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate as colorless crystals (yield 10.0 g, 37%). The title compound was synthesized from the thus-obtained methyl 2-chloro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.90 (3H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.29 (1H, br).

Reference Example 100

ethyl 5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution of ethyl 2-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (9.82 g) in ethanol (200 mL) was added 10% palladium carbon (50% containing water, 4.91 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 40°C for 72 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as colorless crystals (yield 3.80 g, 24%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 101

methyl 5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

To a solution of a nearly 1:1 mixture (3.41 g) of methyl 2-chloro-5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate and methyl 2-amino-5-(4-cyclohexylphenyl)-3-furoate in methanol (30 mL) and ethyl acetate (10 mL) was added 10% palladium carbon (50% containing water, 0.34 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 50°C for 14 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1→2:1) to give the title compound as crystals (yield 1.25 g, 41%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 102

methyl 4-fluoro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

Methyl 2-chloro-4-fluoro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (0.92 mg), 10% palladium carbon (50% containing water, 0.20 g) and triethylamine (0.56 mL) were suspended in methanol (30 mL), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the insoluble material was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 0.69 g, 87%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 103

[5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol

A solution (35 mL) of ethyl 5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (3.35 g) in tetrahydrofuran was cooled to -50°C, and a 1.5 mol/L solution (30 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added dropwise by small portions. The mixture was stirred at the same temperature for 1 hr, water was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, celite and anhydrous magnesium sulfate were added and the mixture was further stirred for 15 min. The suspension was filtrated, and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as pale-red crystals (yield 2.70 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 104

[5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol

To a solution of methyl 5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (3.0 g) in absolute tetrahydrofuran (40 mL) was added dropwise a 1.5 mol/L solution (21.0 mL) of

diisobutylaluminum hydride in toluene at -78°C. The mixture was further stirred at the same temperature for 2 hr. To the reaction mixture was added 1 mol/L hydrochloric acid, and the mixture was diluted with ethyl acetate. The insoluble material was filtered off through celite, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as crystals (yield 1.07 g, 40%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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 not detected.

Reference Example 105

5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (26 mL) of [5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol (2.56 g) in acetonitrile were added tetra-n-propylammonium perruthenate (430 mg), N-methylmorpholine N-oxide (2.15 g) and molecular sieves 4A powder (5 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (60 mL) and filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as pale-red crystals (yield 1.94 g, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 106

5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (35 mL) of [5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanol (1.00 g) in acetonitrile were added tetra-n-propylammonium perruthenate (115 mg), N-

methylmorpholine N-oxide (0.60 g) and molecular sieves 4A powder (1.15 g) under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr, and the reaction mixture was suspended in ethyl acetate, and filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as crystals (yield 0.53 g, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 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).

Reference Example 107

1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a suspension of sodium hydride (13.7 g) in tetrahydrofuran (450 mL) was added dropwise pyrrole (17.4 g) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hr, and triisopropylsilyl chloride (50.0 g) was added dropwise at the same temperature. The mixture was further stirred at below 10°C for 1.5 hr, ice water was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. A solution of the residue (57.7 g) in dichloromethane (30 mL) was added at once to a suspension of (chloromethylene)dimethylammonium chloride (36.5 g) in dichloromethane (500 mL) at 0°C. The reaction mixture was refluxed for 30 min and cooled to 0°C. The resulting solid was collected by filtration, and washed with diethyl ether. The obtained solid was dissolved in water (50 mL), a 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (500 mL) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was extracted with chloroform and ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with diisopropyl ether to give the title compound as pale-brown crystals (yield 9.4 g, 38%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 108

2-chloro-2,2-difluoro-1-(2-methylphenyl)ethanone

Magnesium (flake, 6.2 g) was suspended in diethyl ether (10 mL), and iodine (small amount) was added and a solution of 2-bromotoluene (43.26 g) in diethyl ether (100 mL) were slowly added dropwise. After stirring at room temperature for 1 hr, the reaction mixture was added dropwise to a solution of chlorodifluoroacetic acid (10.0 g) in diethyl ether (100 mL) at -10°C, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was distilled under reduced pressure (boiling point: 81-82°C/12-13 mmHg) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 4.9 g, 31%).

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

Reference Example 109

2,2-difluoro-2-iodo-1-(2-methylphenyl)ethanone

To a suspension of zinc (1.6 g) in acetonitrile (40 mL) were added trimethylsilyl chloride (3.1 mL) and 2-chloro-2,2-difluoro-1-(2-methylphenyl)ethanone (4.0 g), and the mixture was stirred at 55°C for 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, iodine (3.5 g) was added, and the mixture was further stirred for 2 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with aqueous sodium hydrogen sulfite solution, aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane) to give the title compound as a yellow oil (yield 2.6 g, 46%).

136

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

Reference Example 110

2,2-difluoro-4-iodo-1-(2-methylphenyl)-4-trimethylsilylbutan-1-one

Under a nitrogen atmosphere, to a mixture of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.52 g) and vinyltrimethylsilane (1.9 mL) was added 2,2-difluoro-2-iodo-1-(2-methylphenyl)ethanone (2.6 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Diethyl ether was added to the reaction mixture, the insoluble material was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane) to give the title compound as a colorless oil (yield 2.6 g, 74%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 111

3-fluoro-2-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole

To a solution (20 mL) of 2,2-difluoro-4-iodo-1-(2-methylphenyl)-4-trimethylsilylbutan-1-one (2.5 g) in tetrahydrofuran was added 28% aqueous ammonia solution (6 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (15 mL) and water (8 mL), and potassium fluoride (0.75 g) was added. The reaction mixture was stirred at 60°C for 3 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=20:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 0.87 g, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 112

5-bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A solution of 1H-pyrrole-3-carbaldehyde (19.1 g) in tetrahydrofuran (300 mL) was cooled to -70°C, and a solution of N-bromosuccinimide (35.8 g) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added dropwise. After stirring at the same temperature for 1 hr, the mixture was raised to -10°C over 2 hr and further stirred for 30 min. Ice water was added to the reaction mixture at 0°C, and the mixture was allowed to warm to room temperature and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 10% aqueous citric acid solution, 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crystals obtained as a residue were washed with diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 17.7 g, 51%).

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

Reference Example 113

5-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

5-Bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (100 mg), 2-methylphenylboronic acid (94 mg) and sodium carbonate (146 mg) were suspended in a mixed solvent of 1,2-dimethoxyethane (5 mL) and water (2 mL), and the mixture was sufficiently degassed under a nitrogen atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (33 mg) was added, and the mixture was further degassed and refluxed at 105°C for 24 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and the mixture was extracted with water and ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine,

dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→3:1) to give the title compound as colorless crystals (yield 72 mg, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 114

4-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (15 mL) of 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.0 g) in N,N-dimethylformamide was added N-chlorosuccinimide (0.71 g) at 0°C, and the mixture was stirred at 60°C for 2 hr. The mixture was cooled to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→3:1) to give the title compound as a yellow powder (yield 0.55 g, 46%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 115

4-fluoro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (60 mL) of 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (3.1 g) in tetrahydrofuran was added 2,6-dichloro-N-fluoropyridinium triflate (5.6 g) at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 hr. Saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to

give the title compound as white crystals (yield 0.43 g, 13%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.11-7.30 (4H, m), 7.80-7.87 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 9.88 (1H, s).

Reference Example 116

4-fluoro-5-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Sodium hydride (0.40 g) was washed twice with hexane and suspended in tetrahydrofuran (10 mL). A solution of 3-fluoro-2-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole (0.86 g) in tetrahydrofuran (3 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. A solution (2 mL) of triisopropylsilyl trifluoroacetate (2.7 mL) in tetrahydrofuran was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Ice water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL) and acetonitrile (2 mL), (chloromethylene)dimethylammonium chloride (1.6 g) was added, and the mixture was heated under reflux for 2 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL), 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (20 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 0.48 g, 48%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.38 (3H, s), 7.23-7.32 (5H, m), 8.38 (1H, brs), 9.87 (1H, s).

Reference Example 117

5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol

140

2-Hydroxy-3-(trifluoromethyl)pyridine (3.0 g) was added to conc. sulfuric acid (18 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. Fuming nitric acid (90-95%, 7 mL) was added dropwise over 5 min, and the mixture was allowed to return to room temperature over 2 hr, heated to 50°C and stirred for 3 hr. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into ice (200 g), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The precipitate was washed with diisopropyl ether to give the title compound as a solid (yield 2.7 g, 69%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 8.65-8.67 (1H, m), 8.80-8.81 (1H, m), 1H not detected.

Reference Example 118

2-chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine

A mixture of 5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (2.65 g), phosphorus pentachloride (3.17 g) and phosphorus oxychloride (1.5 mL) was stirred at 90°C for 3 hr. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into ice, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 2.21 g, 77%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 8.79-8.81 (1H, m), 9.40-9.41 (1H, m).

Reference Example 119

6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-amine

Reduced iron (1.3 g) and ammonium chloride (2.1 g) were added to water (40 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. A solution of 2-chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine (1.8 g) in methanol (40 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Reduced iron (2.3 g) was added, and the mixture was

further stirred at the same temperature for 3 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a solid (yield 1.0 g, 65%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.29 (1H, m), 7.99 (1H, m), 2H not detected.

Reference Example 120

6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-sulfonyl chloride

Under ice-cooling, thionyl chloride (4 mL) was added dropwise over 20 min to water (27 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 hr to give a sulfur dioxide-containing solution. Separately, 6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-amine (1.14 g) was added to concentrated hydrochloric acid (9 mL) with stirring under ice-cooling, and concentrated hydrochloric acid (9 mL) was further added. A solution of sodium nitrite (0.44 g) in water (6 mL) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was gradually added at 5°C to the above-mentioned sulfur dioxide-containing solution added with cuprous chloride (15 mg). Under ice-cooling, the mixture was further stirred for 30 min, and the precipitate was collected by filtration and washed with water. The obtained precipitate was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→9:1) to give the title compound as an orange solid (yield 437 mg, 27%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 8.58 (1H, m), 9.18 (1H, m).

Reference Example 121

6-chloro-2-methylpyridine-3-sulfonyl chloride

Under ice-cooling, thionyl chloride (4 mL) was added dropwise to water (24 mL) over 20 min. The mixture was stirred at room temperature for 12 hr to give a sulfur dioxide-containing solution. Separately, to the concentrated

hydrochloric acid (6 mL) was added 5-amino-2-chloro-6-methylpyridine (1.0 g) with stirring under ice-cooling, and a solution of sodium nitrite (0.5 g) in water (2 mL) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was gradually added at 5°C to the above-mentioned sulfur dioxide-containing solution added with cuprous chloride (10 mg). Under ice-cooling, the mixture was further stirred for 30 min, and the precipitate was collected by filtration, and washed with water to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 1.1 g, 67%).

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

Reference Example 122

ethyl 1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar reaction as in Reference Example 40 and using 5-bromo-6-chloropyridine-3-sulfonyl chloride (3.49 g), the title compound was obtained as a yellow solid (yield 1.63 g, 38%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 123

ethyl 5-phenyl-1-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar reaction as in Reference Example 40 and using 6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-3-sulfonyl chloride (413 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 191 mg, 35%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 124

ethyl 1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar reaction as in Reference Example 40 and using 6-chloro-2-methylpyridine-3-sulfonyl chloride (543 mg), the title compound was obtained as a red oil (yield 135 mg, 18%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 125

methyl 4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

By a similar reaction as in Reference Example 36 and using methyl 4-fluoro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (172 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 206 mg, 73%). More specifically, to a solution of methyl 4-fluoro-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (172 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 94 mg), and the mixture was stirred for 15 min. 15-Crown-5 (0.48 mL) was added, and the mixture was further stirred for 15 min. Pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (219 mg) was added and the mixture was stirred for 30 min. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a colorless solid (yield 206 mg, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 126

1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 62 and using ethyl 1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-

pyrrole-3-carboxylate (1.63 g), the title compound was obtained as a pale-yellow solid (yield 1.18 g, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 127

5-phenyl-1-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 62 and using ethyl 5-phenyl-1-{[(5-trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-1H-pyrrole-3-carboxylate (190 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 138 mg, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 128

1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 62 and using ethyl 1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (364 mg), the title compound was obtained as an orange solid (yield 182 mg, 57%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 129

4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Under a nitrogen atmosphere, a solution of methyl 4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (200 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was cooled to -78°C, and a 1.5 mol/L solution (1.85 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added with stirring. After stirring at

the same temperature for 15 min, the mixture was raised to 0°C over 1.5 hr. Water (20 mL) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. After stirring, ethyl acetate (20 mL) was added, and the mixture was stirred for 15 min, and then stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:2) to give the title compound as a colorless solid (yield 123 mg, 67%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 130

5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-(2,6-difluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (420 mg) in tetrahydrofuran (42 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 244 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (1.34 g) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. 3-Pyridylsulfonyl chloride hydrochloride (565 mg) was added, and the mixture was further stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue

was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→1:1), and crystallized from diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 590 mg, 84%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 131

5-(4-cyclohexylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Sodium hydride (60% in oil, 68 mg) was added to a solution of 5-(4-cyclohexylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.17 g) in tetrahydrofuran (12 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 20 min, 3-pyridinesulfonyl chloride (0.19 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was poured into ice water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:2→2:1) to give the title compound as crystals (yield 0.26 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 132

1-[(6-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 65 and using 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (893 mg) and 6-chloropyridine-3-sulfonyl chloride (1.30 g), the title compound was obtained as a pale-red solid (yield 1.14 g, 66%). More specifically, 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-

carbaldehyde (893 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), sodium hydride (60% in oil, 226 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. 15-Crown-5 (1.1 mL) was added and the mixture was further stirred at the same temperature for 15 min. 6-Chloropyridine-3-sulfonyl chloride (1.30 g) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:2) to give the title compound as a pale-red solid (yield 1.14 g, 66%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 133

5-(2-fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Under an argon atmosphere, a mixture of 1-[(6-chloropyridin-3-yl)sulfonyl]-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (365 mg), methylboronic acid (90 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (116 mg), potassium carbonate (691 mg) and 1,4-dioxane (25 mL) was stirred at 80°C for 3 days. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a yellow solid (yield 134 mg, 39%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 134

5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar reaction as in Reference Example 65 and using 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (190 mg) and pyridine-2-sulfonyl chloride (231 mg), the title compound was obtained as a pale-red solid (yield 183 mg, 55%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 135

5-(2-fluorophenyl)-1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 65 and using 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (189 mg) and 1-methyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl chloride (217 mg), the title compound was obtained as yellow crystals (yield 217 mg, 65%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 136

5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (371 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) were added sodium hydride (60% in oil, 288 mg) and 15-crown-5 (1.32 g) at room temperature. After stirring for 5 min, a suspension of pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (642 mg) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was added at the same temperature. After stirring for 15 min, ice water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was

washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=6:1→3:1) to give the title compound as a red oil (yield 521 mg, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 137

4-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A suspension of sodium hydride (60% in oil, 216 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) was cooled to 0°C, a solution of 4-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (335 mg) in tetrahydrofuran (5 mL), 15-crown-5 (991 mg), and pyridine-3-sulfonyl chloride hydrochloride (482 mg) were added at 10°C or below. After stirring for 15 min, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:1) to give the title compound as a yellow powder (yield 429 mg, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 138

4-fluoro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Sodium hydride (60% in oil, 0.25 g) was washed twice with hexane and suspended in tetrahydrofuran (10 mL). A solution (5 mL) of 4-fluoro-5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.43 g) in tetrahydrofuran was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. 15-Crown-5

(1.3 mL) and 3-pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (0.68 g) were added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as pale-yellow crystals (yield 0.55 g, 76%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 139

4-fluoro-5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

Sodium hydride (60% in oil, 0.11 g) was washed twice with hexane and suspended in tetrahydrofuran (10 mL). A solution (5 mL) of 4-fluoro-5-(2-methylphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.45 g) in tetrahydrofuran was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. A solution (2 mL) of 15-crown-5 (0.56 mL) and 3-pyridinesulfonyl chloride (0.44 g) in tetrahydrofuran was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as pale-yellow crystals (yield 0.59 g, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 140

2-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (250 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was added N-chlorosuccinimide (1.06 g) and the mixture was stirred for 15 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 160 mg, 58%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 141

2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (331 mg) in N,N-dimethylformamide (33 mL) was added N-chlorosuccinimide (268 mg) and the mixture was stirred at 60°C for 1 hr. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 250 mg, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 142

tert-butyl ({1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-3-yl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

1-[(5-Bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.18 g) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (15 mL), a 2 mol/L solution (4.6 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (341 mg) in methanol (6 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. di-tert-Butyl bicarbonate (3.87 g) was added, and water (15 mL) and sodium hydrogencarbonate (1.26 g) were added 5 min later. The mixture was further stirred at room temperature for 30 min, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1), and fractions showing Rf values of 0.63, 0.30 and 0.075 (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1) by TLC analysis were collected and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 3.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 733 mg, 48%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 143

tert-butyl {[5-(2,4-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate.

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (300 mg), (4-fluorophenyl)boronic acid (209 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg) and sodium carbonate (222 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 177 mg, 56%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 144

tert-butyl {[5-(2-formylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg) was dissolved in toluene (10 mL), and the mixture was sufficiently degassed. Dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (66 mg) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (37 mg) were added at room temperature. The mixture was stirred for 30 min with degassing, and a 2 mol/L aqueous sodium carbonate solution (1.2 mL) and (2-formylphenyl)boronic acid (180 mg) were added. After further stirring at room temperature for 15 min, the mixture was heated to 120°C over 1 hr, and further stirred for 16 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:1) to give the title compound as a yellow oil (yield 218 mg, 48%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 145

tert-butyl methyl{[5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

A mixture of tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), 4-(methanesulfonyl)phenylboronic acid (300 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (115 mg), sodium carbonate (320 mg), 1,2-dimethoxyethane (10 mL) and water (10 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere at 80°C for 14 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, filtered through celite, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1→1:2) to give the title compound as an oil (yield 275 mg, 64%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 146

tert-butyl ({5-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

tert-Butyl {[5-(2-formylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (218 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL), and sodium borohydride (24 mg) and methanol (1 mL) were added at 0°C. After stirring at the same temperature for 30 min, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:3) to give the title compound as a colorless oil

(yield 132 mg, 60%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 147

5-mesityl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A mixture of 5-bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.87 g), 2,4,6-trimethylphenylboronic acid (3.28 g), cesium carbonate (13.0 g), tri-tert-butylphosphine (0.10 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.23 g) and mesitylene (200 mL) was stirred with heating under reflux for 5 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1) to give the title compound as a brown amorphous form (yield 0.30 g, 28%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 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 not detected.

Reference Example 148

5-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

5-Bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (174 mg), [2-(methylthio)phenyl]boronic acid (202 mg) and sodium carbonate (254 mg) were suspended in a mixed solvent of 1,2-dimethoxyethane (5 mL) and water (2 mL), and the mixture was sufficiently degassed under a nitrogen atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (58 mg) was added, and the mixture was further degassed and stirred at 105°C for 16 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated

brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→4:1) to give the title compound as pale-yellow crystals (yield 150 mg, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 149

5-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 148 and using 5-bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (870 mg), (2-bromophenyl)boronic acid (1.20 g), sodium carbonate (1.27 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (289 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 396 mg, 32%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 150

5-[2-(methylsulfinyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (200 mg) in ethyl acetate (10 mL) was added 3-chloroperbenzoic acid (238 mg) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 1 hr, a saturated sodium thiosulfate aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give the title compound as a pale-pink powder (yield 160 mg, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 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).

Reference Example 151

5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (100 mg) in ethyl acetate (5 mL) was added 3-chloroperbenzoic acid (318 mg) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 3 hr, a saturated sodium thiosulfate aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:3) to give the title compound as pale-yellow crystals (yield 88.9 mg, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 152

5-(2-fluorophenyl)-4-iodo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

5-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (2.0 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (60 mL), N-iodosuccinimide (2.38 g) was added and the mixture was stirred at for 12 hr. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, a 3% aqueous potassium hydrogensulfate solution and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3→1:1) to give the title compound as a pale-brown powder (yield 450 mg, 14%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 153

5-mesityl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 5-mesityl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.36 g) in tetrahydrofuran (20 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 0.14 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 hr. A solution of 15-crown-5 (0.75 g) in tetrahydrofuran (3 mL) was added and, after stirring for 5 min, pyridin-3-ylsulfonyl chloride (0.45 g) was added under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 hr, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=10:1→2:1) to give the title compound as a pale-brown amorphous form (yield 0.38 g, 62%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 154

5-[2-(methylthio)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 40 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) were added a solution of 5-[2-(methylthio)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (150 mg) in tetrahydrofuran (5 mL), 15-crown-5 (182 mg) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride (135 mg) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 2 hr, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:1) to give the title compound as colorless crystals (yield 170 mg, 69%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 155

5-(2-bromophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 154 and using sodium hydride (60% in oil, 91.0 mg), 5-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (396 mg), 15-crown-5 (418 mg) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride (309 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow solid (yield 560 mg, 91%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 156

5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

By a similar operation as in Reference Example 154 and using sodium hydride (60% in oil, 40 mg), 5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (88.9 mg), 15-crown-5 (94.4 mg) and pyridin-3-ylsulfonyl chloride (69.7 mg), the title compound was obtained as a colorless amorphous form (yield 72.0 mg, 52%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 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).

Reference Example 157

2-[4-formyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-yl]benzonitrile

A suspension of 5-(2-bromophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (102 mg), zinc cyanide (61.0 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (60.0 mg) in N,N-dimethylformamide (2 mL) was heated (100 W, 4 min 30 sec) using a microwave focused chemical synthesis reactor

manufactured by CEM, water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 97.4 mg, 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 158

5-(2-fluorophenyl)-4-iodo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (42 mL) of 5-(2-fluorophenyl)-4-iodo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (400 mg) in tetrahydrofuran was added sodium hydride (60% in oil, 102 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (560 mg) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. Pyridin-3-ylsulfonyl chloride (340 mg) was added, and the mixture was further stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:2→1:1) and crystallized from diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 540 mg, 93%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 159

5-(2,6-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

A mixture of 5-bromo-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.87 g), 2,6-dimethylphenylboronic acid (4.50 g), cesium carbonate (13.0 g), tri-tert-butylphosphine (0.10 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.23 g) and mesitylene (200 mL) was stirred with heating under reflux for 5 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:1) to give a brown oil (0.48 g). To a solution of the oil in tetrahydrofuran (20 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 0.19 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 hr. A solution of 15-crown-5 (1.06 g) in tetrahydrofuran (3 mL) was added, and the mixture was stirred for 5 min. Pyridin-3-ylsulfonyl chloride (0.64 g) was added under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 hr, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1) to give the title compound as a pale-brown oil (yield 0.42 g, 25%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 160

2-bromo-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (330 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (30 mL), N-bromosuccinimide (356 mg) was added and the mixture

was stirred at 80°C for 2 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=7:3) and crystallized from diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 270 mg, 66%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 161

2-(2-fluorophenyl)-4-formyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile

5-(2-Fluorophenyl)-4-iodo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (489 mg), copper (I) cyanide (480 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (49 mg) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (89 mg) were mixed in 1,4-dioxane (20 mL), and the mixture was heated under reflux for 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool, diluted with ethyl acetate, and filtered. The obtained filtrate was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:3→3:7) to give the title compound as a colorless oil (yield 380 mg, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 162

5-(2-fluorophenyl)-3-formyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile

2-Bromo-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (340 mg), copper (I) cyanide (400 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (40 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (70 mg) were mixed in 1,4-dioxane (30 mL), and the mixture was heated under reflux for 24 hr. The reaction mixture was allowed to cool, diluted with ethyl acetate, and filtered. The obtained filtrate was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:2) and crystallized from diisopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield 169 mg, 57%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 163

tert-butyl ({5-bromo-1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

Sodium hydride (60% in oil, 433 mg) was washed twice with hexane, and suspended in tetrahydrofuran (20 mL). A solution of tert-butyl [(5-bromo-1H-pyrrol-3-yl)methyl]methylcarbamate (2.66 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to the suspension at 0°C, and a solution of 15-crown-5 (2.20 mL) and 6-methoxypyridin-3-ylsulfonyl chloride (2.29 g) in tetrahydrofuran (5 mL) was added at the same temperature. After stirring at room temperature for 30 min, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=6:1) to give the title compound as a brown oil (yield 4.02 g, 95%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 164

tert-butyl {[5-(4-cyanophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (4-cyanophenyl)boronic acid (176 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (57.8 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 382 mg, 84%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 165

tert-butyl {[5-(5-cyano-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (5-cyano-2-fluorophenyl)boronic acid (198 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (57.8 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 28.9 mg, 6%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 166

tert-butyl {[5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (431 mg), (2-fluoro-5-methoxyphenyl)boronic acid (256 mg), sodium hydrogencarbonate

(253 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (174 mg) were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 90°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 475 mg, about 100%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 167

tert-butyl {[5-(2-fluoro-3-formylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (2-fluoro-3-formylphenyl)boronic acid (252 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (173 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 250 mg, 53%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 168

tert-butyl {[5-(3-acetyl-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (3-acetyl-2-

fluorophenyl)boronic acid (273 mg), sodium carbonate (254 mg), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (173 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 443 mg, 91%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 169

tert-butyl {[5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

A suspension of tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (2-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (221 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (173 mg) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL) and water (5 mL) was stirred at 105°C for 1 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=6:1→1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 310 mg, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 170

tert-butyl {[5-(3-fluoropyridin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (215 mg), (3-fluoropyridin-4-yl)boronic acid hydrate (120 mg), sodium hydrogencarbonate (126 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (87 mg)

were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 80°C for 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 60 mg, 27%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 171

tert-butyl {[5-(2-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (431 mg), (2-chloropyridin-3-yl)boronic acid (237 mg), sodium hydrogencarbonate (126 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (87 mg) were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 100°C for 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:4) to give the title compound as a colorless oil (yield 280 mg, 60%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 172

tert-butyl {[5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

Reference Example 173

tert-butyl {[5-(6'-chloro-2,3'-bipyridin-5-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (431 mg), (6-chloropyridin-3-yl)boronic acid (237 mg), sodium hydrogencarbonate (252 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (87 mg) were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 90°C for 3 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→3:7), and fractions showing Rf value of 0.6 (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) were collected to give the title compound of Reference Example 172 as a colorless oil (yield 100 mg, 22%). Then, fractions showing Rf value of 0.4 (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) were collected to give the title compound of Reference Example 173 as a pale-yellow powder (yield 100 mg, 19%).

Reference Example 172 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 173 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 174

tert-butyl ({5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl ({5-bromo-1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (463 mg), (2-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (172 mg), sodium carbonate (260 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (176 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 293 mg, 45%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 175

tert-butyl ({5-[2-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

To a solution of tert-butyl {[5-(2-fluoro-3-formylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (388 mg) in tetrahydrofuran (8 mL) were added under ice-cooling, sodium borohydride (41.3 mg) and methanol (3 mL). After stirring at the same temperature for 30 min, water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=2:1→1:2) to give the title compound as a colorless oil (yield 238 mg, 61%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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 not detected.

Reference Example 176

tert-butyl ({5-[2-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 175 and using tert-butyl {[5-(3-acetyl-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (443 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow amorphous form (yield 318 mg, 71%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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 not detected.

Reference Example 177

tert-butyl {[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (431 mg), (2-fluoro-3-methoxyphenyl)boronic acid (256 mg), sodium hydrogencarbonate (253 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (88 mg) were added to a mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere 100°C for 2 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 475 mg, about 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 178

tert-butyl {[5-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-

3-yl]methyl)methylcarbamate (431 mg), (2-fluoro-6-methoxyphenyl)boronic acid (256 mg), sodium hydrogencarbonate (253 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (176 mg) were added to a mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 100°C for 20 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 100 mg, 21%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 179

2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

A solution (10 mL) of 1-bromo-4-(difluoromethoxy)benzene (500 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (654 mg), potassium acetate (660 mg) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (73.2 mg) in dimethylformamide was stirred at 80°C for 3 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and filtered through celite. The filtrate was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→8:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 348 mg, 58%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 180

tert-butyl ({5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), 2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (348 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (174 mg) were suspended in dimethoxyethane (10 mL) and water (4 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 105°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 550 mg, quantitative yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 181

tert-butyl methyl{[5-(4-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

tert-Butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (431 mg), (4-methylpyridin-3-yl)boronic acid (206 mg), sodium hydrogencarbonate (253 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (87 mg) were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL) and water (2 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 80°C for 6 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→0:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 230 mg, 52%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 182

3-bromo-2-methylpyridine

2-Methylpyridine (46.6 g) was added dropwise to aluminum chloride (200 g) and the mixture was stirred at 100°C. To a mixture was added dropwise bromine (40.0 g) at the same temperature over 1 hr, and the mixture was further stirred for 30 min. After cooling, the reaction mixture was poured into ice water, concentrated hydrochloric acid was added until the mixture was acidified. The obtained solution was washed with ethyl acetate, and the aqueous layer was basified with a 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution. After extraction with diethyl ether, the extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-diethyl ether=10:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 5.09 g, 12%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.67 (3H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.40-8.44 (1H, m).

Reference Example 183

tert-butyl methyl{[5-(2-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

To a solution of 3-bromo-2-methylpyridine (504 mg) in diethyl ether (15 mL) was added a 1.62 mol/L solution (2 mL) of n-butyl lithium in hexane at -78°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Thereto was added triisopropoxyborane (1.22 mL) at the same temperature, and the

obtained mixture was stirred at 0°C for 1 hr. Methanol (2 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was concentrated under reduced pressure. tert-Butyl ({5-bromo-1-[(pyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (432 mg), sodium carbonate (1.15 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (174 mg), 1,2-dimethoxyethane (20 mL) and water (10 mL) was added to the residue, and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 105°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a brown oil (yield 282 mg, 22%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 184

6-methylnicotinamide

A mixture of methyl 6-methylnicotinate (13.9 g) and 28% aqueous ammonia (140 mL) was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a white solid (yield 8.98 g, 72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 185

6-methylpyridine-3-amine

Bromine (1.0 mL) was added to a 4 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (60 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. 6-Methylnicotinamide (2.4

g) was added to the obtained solution over 10 min, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min and further stirred at 75°C for 4 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and extracted with ethyl acetate:THF=2:1. The extract was washed with a small amount of saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residue from ethyl acetate-hexane gave the title compound as a pale-yellow solid (yield 0.93 g, 49%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.43 (3H, s), 3.54 (2H, brs), 6.89-6.95 (2H, m), 7.99-8.01 (1H, m).

Reference Example 186

6-methylpyridin-3-ylsulfonyl chloride

To a mixture of 6-methylpyridine-3-amine (449 mg) and concentrated hydrochloric acid (5 mL) was added a solution of sodium nitrite (857 mg) in water (2 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 min. To the mixture was added a solution of concentrated hydrochloric acid (2.5 mL), copper sulfate (69 mg) and sodium hydrogen sulfite (5.08 g) in water (8 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=10:1) to give the title compound as a pale-yellow solid (yield 0.12 g, 15%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.73 (3H, s), 7.40-7.43 (1H, m), 8.16-8.20 (1H, m), 9.11-9.12 (1H, m).

Reference Example 187

tert-butyl ({5-bromo-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate

To a solution of tert-butyl [(5-bromo-1H-pyrrol-3-yl)methyl]methylcarbamate (207 mg) in tetrahydrofuran (30 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 31 mg) at 0°C, and the

mixture was stirred at the same temperature for 10 min. A solution (3 mL) of 15-crown-5 (0.16 mL) and 6-methylpyridin-3-ylsulfonyl chloride (117 mg) in tetrahydrofuran was added at the same temperature. After stirring at room temperature for 30 min, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a brown oil (yield 213 mg, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 188

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

A suspension of tert-butyl ({5-bromo-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (206 mg), (2-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (80 mg), sodium carbonate (119 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (80 mg) in 1,2-dimethoxyethane (5 mL) and water (2.5 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere at 105°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 87 mg, 41%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 189

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

5-Bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (3.15 g), (2-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (2.83 g), sodium hydrogencarbonate (2.53 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (870 mg) were added to a degassed mixture of 1,2-dimethoxyethane (80 mL) and water (20 mL), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 80°C for 5 hr. The reaction mixture was allowed to cool, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:3) to give the title compound as a colorless oil (yield 2.25 g, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 190

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

5-(2-Fluoropyridin-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (2.25 g) was dissolved in methanol (20 mL) and tetrahydrofuran (20 mL), a 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (20 mL) was added dropwise at room temperature and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate was added to the residue and insoluble crystals were collected by filtration to give the title compound as pale-brown crystals

(yield 1.03 g, 79%).

^{1}H-NMR (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).

Reference Example 191

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

5-(2-Fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (610 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (20 mL), N-chlorosuccinimide (641 mg) was added and the mixture was stirred at 80°C for 40 min. After cooling, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:2→1:1) to give the title compound as a colorless powder (yield 320 mg, 44%).

^{1}H-NMR (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).

Reference Example 192

4-chloro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution (20 mL) of 4-chloro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (270 mg) in tetrahydrofuran was added sodium hydride (60% in oil, 100 mg) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. 15-Crown-5 (530 mg) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. 3-Pyridylsulfonyl chloride (321 mg) was added, and the mixture was further stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with saturated brine, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:4), and crystallized from diethyl ether to give the title compound

as colorless crystals (yield 358 mg, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 193

tributyl(2-thienyl)stannane

A solution (10 mL) of 2-bromothiophene (1.0 g) in tetrahydrofuran was cooled to -70°C, and a 1.6 mol/L solution (4.2 mL) of n-butyllithium in hexane was added dropwise. After stirring at the same temperature for 30 min, tributyltin chloride (2.1 g) was added dropwise. After further stirring for 1 hr, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residual oil (2.4 g) containing the title compound was used for the next step without purification.

Reference Example 194

tert-butyl methyl{[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(2-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

To a solution of crude tributyl(2-thienyl)stannane (1.1 g) and tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg) in toluene was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (116 mg), and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 120°C for 1 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 315 mg, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 195

3-methyl-2-(tributylstannyl)pyridine

A solution (10 mL) of 2-bromo-3-methylpyridine (1.0 g) in tetrahydrofuran was cooled to -70°C, and a 1.6 mol/L solution (4.0 mL) of n-butyllithium in hexane was added dropwise. After stirring at the same temperature for 15 min, tributyltin chloride (2.2 g) was added dropwise. After further stirring for 1 hr, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 1.75 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 196

tert-butyl methyl{[5-(3-methylpyridin-2-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate

A solution of 3-methyl-2-(tributylstannyl)pyridine (1.0 g), tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (563 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (454 mg) in toluene was stirred under a nitrogen atmosphere at 120°C for 30 hr. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1) to give the title compound as a colorless oil (yield 129 mg, 22%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 197

tert-butyl {[5-{2-fluoro-3-[(hydroxyimino)methyl]phenyl}-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

To a solution (3 mL) of tert-butyl {[5-(2-fluoro-3-formylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (182 mg) in 2-propanol were added hydroxylamine hydrochloride (40 mg) and sodium acetate (47 mg). After stirring at room temperature for 3 hr, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→3:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 150 mg, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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 not detected.

Reference Example 198

tert-butyl {[5-(3-cyano-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

To a solution (5 mL) of tert-butyl {[5-{2-fluoro-3-[(hydroxyimino)methyl]phenyl}-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (150 mg) in tetrahydrofuran were added triethylamine (93 mg) and methanesulfonyl chloride (84 mg) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 70°C for 8 hr, and cooled to room temperature. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=8:1→3:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 106 mg, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 199

tert-butyl {[5-(4-bromo-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

By a similar operation as in Reference Example 79 and using tert-butyl {[5-bromo-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (430 mg), (4-bromo-3-thienyl)boronic acid (248 mg), sodium carbonate (254 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (116 mg), the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield 470 mg, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Reference Example 200

tert-butyl {[5-(4-cyano-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate

To a solution (5 mL) of tert-butyl {[5-(4-bromo-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (470 mg) in N,N-dimethylformamide were added zinc cyanide (215 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (212 mg) and the mixture was sufficiently degassed. The mixture was stirred with heating at 120°C for 18 hr and cooled to room temperature. Water and ethyl acetate were added and the mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→2:1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield 297 mg, 71%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Example 1

N-methyl-1-[5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine dihydrochloride

5-Phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (230 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (10 mL), a 2 mol/L solution (1 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (76 mg) in methanol (5 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→1:1) and further by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=97:3→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) and ethanol (5 mL) were added, and the mixture was concentrated under reduced pressure and crystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound (yield 85 mg, 29%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 2

1-{1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

1-[(6-Methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (59 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (0.25 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (19 mg) in methanol (2 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→1:1) to give a free salt (48 mg) of the title compound. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (2 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL) was added, and the mixture was left standing at room temperature for 30 min. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate to give the title compound (yield 39 mg, 58%).

^{1}H-NMR (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).

Example 3

N-methyl-1-{1-[6-(methylamino)pyridin-3-ylsulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 2 and using 1-(6-chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (100 mg), the title compound was obtained (yield 58 mg, 47%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 4

N-methyl-1-{1-[2-(methylamino)pyridin-3-ylsulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

1-(2-Chloropyridin-3-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (173 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), a 2 mol/L solution (1.25 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hr. The reaction mixture was added to a solution (2 mL) of sodium borohydride (76 mg) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate→ethyl acetate-methanol=1:4) to give a free salt of the title compound. To a solution (3 mL) of the obtained free salt in ethanol was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound (yield 126 mg, 59%).

^{1}H-NMR (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).

Example 5

N-methyl-1-{1-[2-(methylamino)pyrimidin-3-ylsulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine hydrochloride

By a similar reaction as in Example 2 and using 1-(2-chloropyrimidin-5-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (100 mg), the title compound was obtained (yield 64 mg, 57%).

^{1}H-NMR (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).

Example 6

N-methyl-1-[2-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 2 and using 2-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (235 mg), an ethanol (1 equivalent) adduct of the title compound was obtained as a solid (yield 110 mg, 39%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 7

N-methyl-1-[1-(2-methylpyrimidin-5-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]-methanamine dihydrochloride

1-[(2-Methyl-5-pyrimidine)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (148 mg) was dissolved in absolute tetrahydrofuran (10 mL), a 2 mol/L solution (1.25 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (95 mg) in methanol (3.0 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), di-tert-butyl bicarbonate (0.55 g), sodium hydrogencarbonate (0.25 g) and water (10 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium

hydrogencarbonate solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.5 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (1 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a solid (67 mg). Recrystallization from ethanol gave the title compound as a colorless solid (yield 34 mg, 18%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 8

1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.52 g) was dissolved in methanol (30 mL), a 40% methylamine methanol solution (3.57 g) was added at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. Sodium borohydride (523 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 10 min. 1 mol/L Hydrochloric acid (50 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→7:3)

to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil (yield 1.30 g). The obtained free salt (750 mg) was dissolved in ethyl acetate (30 mL), a solution of fumaric acid (278 mg) in methanol (3 mL) was added dropwise at room temperature. After stirring for 30 min, the obtained crystals were collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield 912 mg, 74%). ^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 201-203°C

Example 9

N-methyl-1-{1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

1-(Pyridin-3-ylsulfonyl)-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (340 mg) was dissolved in ethanol (34 mL), a 40% methylamine methanol solution (695 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. Sodium borohydride (102 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 10 min. 1 mol/L Hydrochloric acid (10 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→7:3) and dissolved in ethyl acetate (5 mL). A 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate to give the title compound as pale-red crystals (yield 288 mg,

69%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 2.47 (3H, t, J=5.5 Hz), 4.00 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.63-7.81 (4H, m), 7.91-8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90-8.92 (1H, m), 9.48-9.57 (2H, m), 1H not detected.

Example 10

N-methyl-1-[4-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 2 and using 4-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (171 mg), the title compound was obtained (yield 110 mg, 50%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 11

N-methyl-1-[4-methyl-5-phenyl-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine hydrochloride

4-Methyl-5-phenyl-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (262 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), a 2 mol/L solution (1.0 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was added to a solution (5 mL) of sodium borohydride (76 mg) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→1:1) and further by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=9:1→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated

to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil (yield 1.30 g). The obtained free salt (750 mg) was dissolved in ethyl acetate (30 mL), a solution of fumaric acid (278 mg) in methanol (3 mL) was added dropwise at room temperature. After stirring for 30 min, the obtained crystals were collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield 912 mg, 74%). ^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 201-203°C

Example 9

N-methyl-1-{1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

1-(Pyridin-3-ylsulfonyl)-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (340 mg) was dissolved in ethanol (34 mL), a 40% methylamine methanol solution (695 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 30 min. Sodium borohydride (102 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 10 min. 1 mol/L Hydrochloric acid (10 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→7:3) and dissolved in ethyl acetate (5 mL). A 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate to give the title compound as pale-red crystals (yield 288 mg,

aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (3 mL), a 4 mol/L solution (2 mL) of hydrogen chloride in ethyl acetate was added. After allowing to stand at room temperature for 30 min, the precipitate was collected by filtration and washed with ethyl acetate to give the title compound (yield 141 mg, 47%).

^{1}H-NMR (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).

Example 12

1-{1-[(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine dihydrochloride

1-[(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (294 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (1.0 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The mixture was heated to 40°C, and the mixture was further stirred for 4 hr. The reaction mixture was added to a solution (5 mL) of sodium borohydride (76 mg) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=9:1→0:1) to give a free salt of the title compound. To a solution (3 mL) of the obtained free salt in ethyl acetate was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL). After allowing to stand at room temperature for 30 min, the precipitate was collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give the title

compound (yield 196 mg, 53%).

^{1}H-NMR (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).

Example 13

1-{1-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

By a similar reaction as in Example 12 and using 1-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (378 mg), the title compound was obtained as a solid (yield 238 mg, 55%).

1H-NMR (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).

Example 14

1-{1-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

Using 1-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (295 mg), a free salt (297 mg) of the compound of Example 13 was obtained as an oil. The obtained oil was dissolved in toluene (10 mL) and methanol (10 mL), 10% palladium carbon (50% containing water, 30 mg) and 20% sodium ethoxide-ethanol solution (309 mg) were added, and the mixture was stirred at under a hydrogen atmosphere at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate solution (5 mL) and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After allowing to stand at room temperature for 30 min, the precipitate was collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give the title compound (yield 221 mg, 72%).

^{1}H-NMR (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).

Example 15

1-{1-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

To a solution (1 mL) of 1-[(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (27.7 mg) in tetrahydrofuran was added a 2 mol/L solution (0.1 mL) of methylamine in tetrahydrofuran, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was added to a solution (1 mL) of sodium borohydride (7.6 mg) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile (97:3)→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile alone), and triturated with diisopropyl ether to give the title compound as a solid (yield 12.1 mg, 33%).
^{1}H-NMR (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).

Example 16

[5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

To a solution of 5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (382 mg) in methanol (5 mL) and tetrahydrofuran (2 mL) was added a 40% methylamine methanol solution (1.1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. Sodium borohydride (51 mg) was added to the reaction mixture, and the mixture was further stirred for 15 min. The reaction mixture was concentrated

under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give a free salt of the title compound (yield 342 mg). To a solution of the obtained free salt (336 mg) in ethanol (5 mL) was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (5.0 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as white crystals (yield 197 mg, 46%).

^{1}H-NMR (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).

Example 17

1-[1-(2-chloropyridin-3-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

To a solution (3 mL) of tert-butyl {[1-(2-chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (70 mg) in ethyl acetate was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethanol-ethyl acetate to give the title compound (yield 29 mg, 49%).

^{1}H-NMR (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).

Example 18

5-({4-[(methylamino)methyl]-2-phenyl-1H-pyrrol-1-

yl}sulfonyl}pyrimidine-2-amine

To a solution (4 mL) of 1-(2-chloropyrimidin-5-ylsulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (139 mg) in tetrahydrofuran was added a 0.5 mol/L ammonia-dioxane solution (4 mL). After stirring at room temperature for 1 hr, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (0.75 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was added to a solution (2 mL) of sodium borohydride (38 mg) in methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=9:1→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure and crystallized crystals were washed with diisopropyl ether to give the title compound as a colorless solid (yield 23 mg, 17%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 19

1-[{imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylsulfonyl}-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

Under a nitrogen atmosphere, a solution of ethyl 1-{imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylsulfonyl}-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (242 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was cooled to -78°C, a 1.5 mol/L solution (2.0 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added with stirring. After stirring at the same temperature for 1 hr, the mixture was warmed to -20°C over 1 hr. Water (30 mL) was added and, after stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was allowed to warm to 0°C over 10 min. Ethyl acetate (20 mL) was added and, after stirring at the same temperature for 15 min, the mixture was stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture in a gel state was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The organic layer was separated from the filtrate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 2.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in absolute tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (0.6 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (45 mg) in methanol (2 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), di-tert-butyl bicarbonate (0.22 g), sodium hydrogencarbonate (84 mg) and water (5 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min.

The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→0:1) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (1 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 2 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was triturated with ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a brown solid (yield 8.5 mg, 3%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 20

N-methyl-1-[5-phenyl-1-(pyridazin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

Under a nitrogen atmosphere, a solution of ethyl 5-phenyl-1-(pyridazin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (567 mg) in tetrahydrofuran (16 mL) was cooled to -78°C, a 1.5 mol/L solution (6.4 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added with stirring. The reaction mixture warmed to -20°C over 1 hr. Water (75 mL) was added, and after stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was allowed to warm to 0°C over 10 min. Ethyl acetate (75 mL) was added, and after stirring at the same temperature for 15 min, the mixture was stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The organic layer was separated

from the filtrate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 5.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in absolute tetrahydrofuran (15 mL). A 2 mol/L solution (1.5 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was added to a solution of sodium borohydride (66 mg) in methanol (5 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=9:1→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a free salt (59 mg) of the title compound. The obtained free salt (59 mg) was dissolved in methanol (2 mL) and ethyl acetate (2 mL), and fumaric acid (21 mg) was added. The solvent was evaporated under reduced pressure, and recrystallization from ethyl acetate-methanol gave the title compound as a pale-yellow solid (yield 41 mg, 6%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 2.42 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.41 (1H, s),

The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→0:1) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (1 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 2 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was triturated with ethyl acetate-ethanol to give the title compound as a brown solid (yield 8.5 mg, 3%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 20

N-methyl-1-[5-phenyl-1-(pyridazin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

Under a nitrogen atmosphere, a solution of ethyl 5-phenyl-1-(pyridazin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (567 mg) in tetrahydrofuran (16 mL) was cooled to -78°C, a 1.5 mol/L solution (6.4 mL) of diisobutylaluminum hydride in toluene was added with stirring. The reaction mixture warmed to -20°C over 1 hr. Water (75 mL) was added, and after stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was allowed to warm to 0°C over 10 min. Ethyl acetate (75 mL) was added, and after stirring at the same temperature for 15 min, the mixture was stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The organic layer was separated

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 not detected.

Example 21

N-methyl-1-[1-(5-methyl-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

To a solution (5 mL) of tert-butyl {[1-(6-chloro-5-methyl-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (237 mg) in tetrahydrofuran was added hydrazine (160 mg) at room temperature with stirring. After stirring at the same temperature for 3 hr, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (2 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 2 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue (93 mg) was dissolved in ethanol (3 mL), and fumaric acid (29 mg) was added. After allowing to stand at room temperature for 30 min, the precipitated crystals were collected by filtration and washed with methanol to give the title compound as a colorless

solid (yield 91 mg, 40%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 22

5-({4-[(methylamino)methyl]-2-phenyl-1H-pyrrol-1-yl}sulfonyl)pyridin-2-ol hydrochloride

tert-Butyl {[1-(6-chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (175 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), a 8 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (3.8 mL) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 2 days. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→0:1) to give a free salt of the title compound. To a solution (1 mL) of the obtained free salt in ethanol was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL). After stirring at room temperature for 4 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethanol-ethyl acetate to give the title compound (yield 40 mg, 27%).

^{1}H-NMR (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).

Example 23

5-({4-[(methylamino)methyl]-2-phenyl-1H-pyrrol-1-yl}sulfonyl)pyridine-2-carbonitrile hydrochloride

Under an argon atmosphere, a mixture of tert-butyl {[1-(6-chloro-3-pyridinesulfonyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (100 mg), zinc (II) cyanide (51 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (50 mg) and N,N-dimethylformamide (4 mL) was stirred at 100°C for 2 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed

successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→7:3) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethyl acetate (2 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethanol to give the title compound (yield 57 mg, 68%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.04-8.07 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 9.03 (2H, br).

Example 24

N-methyl-1-{1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

tert-Butyl ({[1-(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (113 mg) was dissolved in ethanol (2 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The solvent was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound (yield 40 mg, 38%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 2.50-2.53 (6H, m), 3.97-3.99 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.38-7.44 (4H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.98 (2H, br), 1H not detected.

Example 25

N-methyl-1-[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(3-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine hydrochloride

By a similar operation as in Example 24 and using tert-butyl {[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(3-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (182 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 64 mg, 41%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.60 (3H, s), 3.98 (2H, brs), 6.57 (1H, brs),

7.00 (1H, brd, J=4.5 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.26-7.31 (2H, m), 7.70 (2H, brs), 8.61 (1H, brs), 8.73 (1H, brs), 9.86 (2H, brs).

Example 26

1-[5-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

tert-Butyl {[5-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (293 mg) was dissolved in dichloromethane (1 mL), trifluoroacetic acid (1 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction solution was basified by adding dropwise to a 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 110 mg, 40%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 27

N-methyl-1-[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl methyl{[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (210 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 67 mg, 34%). More specifically, tert-butyl methyl{[5-(2-methylphenyl)-1-

(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)carbamate (210 mg) was dissolved in dichloromethane (2 mL), trifluoroacetic acid (1 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was basified by adding dropwise to a 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 67 mg, 34%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 196-200°C

Example 28

1-[5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl ([5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)methylcarbamate (216 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 81 mg, 40%).

^{1}H-NMR (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 not

detected.

Example 29

N-methyl-1-[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl methyl{[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (200 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 125 mg, 67%). More specifically, tert-butyl methyl{[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (200 mg) was dissolved in dichloromethane (1 mL), trifluoroacetic acid (1 mL) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction solution was basified by adding dropwise to a 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 125 mg, 67%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 178-181°C

Example 30

3-[4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-yl]benzonitrile hydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-

butyl {[5-(3-cyanophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (298 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 132 mg, 52%).

^{1}H-NMR (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).

Example 31

1-[5-(2-chlorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl {[5-(2-chlorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (171 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 74 mg, 46%).

^{1}H-NMR (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).

Example 32

1-[5-(2,4-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl {[5-(2,4-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (110 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 58 mg, 56%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 33

1-[5-(2,5-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl {[5-(2,5-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (105 mg), the title

compound was obtained as colorless crystals (yield 39 mg, 43%).

^{1}H-NMR (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).

Example 34

1-[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar operation as in Example 26 and using tert-butyl {[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (103 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 32 mg, 33%).

^{1}H-NMR (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).

Example 35

1-[5-(3-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

tert-Butyl {[5-(3-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (280 mg) was dissolved in ethyl acetate (3 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (6 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. The reaction solution was basified by adding dropwise to a 6% aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-hexane=1:1→9:1) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl

acetate, a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate and hexane, and recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 84 mg, 35%). ^{1}H-NMR (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).

Example 36

1-[5-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

A suspension of tert-butyl {[5-bromo-2-methyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (369 mg), (2-fluorophenyl)boronic acid (234 mg), sodium carbonate (265 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (48.9 mg) in 1,2-dimethoxyethane (15 mL) and water (7.5 mL) was stirred at 105°C for 12 hr. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:4) to give an oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was neutralized by adding a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was

purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate), and further by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=9:1→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a free salt of the title compound (yield 65 mg). The free salt (62 mg) was dissolved in ethyl acetate (2 mL), a solution of fumaric acid (17 mg) in methanol (2 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as white crystals (yield 25 mg, 7%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 37

N-methyl-1-(5-phenyl-1-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-1H-pyrrol-3-yl)methanamine hydrochloride

To a solution of 5-phenyl-1-{[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (137 mg) in absolute tetrahydrofuran (5 mL) was added at room temperature, a 2 mol/L solution (0.36 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred for 16 hr. Sodium borohydride (27 mg) and methanol (2 mL) were added, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 min. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine,

dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL), di-tert-butyl bicarbonate (218 mg), water (2 mL) and sodium hydrogencarbonate (84 mg) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), manganese dioxide (75% chemically treated product, 1.0 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and celite was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1), fractions containing a material showing Rf value of 0.46 (eluent:hexane-ethyl acetate=3:1) by TLC analysis were collected and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (1 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 2 hr, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (ODS, 0.1% trifluoroacetic acid-containing water-0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile=97:3→0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile) to give trifluoroacetate of the title compound. The obtained trifluoroacetate was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate, washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (1 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Recrystallization from ethanol gave

the title compound (yield 23 mg, 15%).

^{1}H-NMR (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).

Example 38

N-methyl-1-{1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 12 and using 1-[(2-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (180 mg), the title compound was obtained as a solid (yield 110 mg, 48%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 39

1-[5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

5-(2,6-Difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (250 mg) was added to a mixture of a 40% methylamine methanol solution (560 mg) and methanol (5 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. Sodium borohydride (41 mg) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C. The residue was extracted with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate), dissolved in ethanol (5 mL), and a solution of fumaric acid (84 mg) in ethanol (5 mL) was added to allow crystallization to give the title compound as colorless crystals (yield 229 mg, 67%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 40

1-[5-(4-cyclohexylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

To a solution of 5-(4-cyclohexylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.78 g) in methanol (20 mL) were added methylammonium chloride (1.61 g) and sodium cyanoborohydride (0.49 g), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=3:2→0:1) to give an oil (0.39 g). The oil was dissolved in ethyl acetate (3 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1.5 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Crystallization from methanol-ethyl acetate gave the title compound as crystals (yield 0.41 g, 43%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 41

1-[4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 12 and using 4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (121 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 30.7 mg, 20%). More specifically, 4-

fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (121 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL), a 2 mol/L solution (0.22 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. A solution (2 mL) of sodium borohydride (28 mg) in methanol was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. A aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate→ethyl acetate-methanol=1:4) to give a free salt of the title compound. To a solution (2 mL) of the obtained free salt in ethanol was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL). After allowing to stand at room temperature for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a colorless solid (yield 30.7 mg, 20%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 201-203°C

Example 42

1-[4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine

4-Fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.27 g) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), a 2 mol/L solution (0.8 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Sodium borohydride (91 mg) and methanol (7 mL) were added, and the mixture was stirred at the same temperature for further 30 min. The reaction mixture was

concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (hexane-ethyl acetate=19:1→0:1). The above-mentioned operation was repeated to give the title compound (0.22 g, yield 39%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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 not detected.

melting point 98-99°C

Example 43

1-[4-fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine 0.5 fumarate

1-[4-Fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine (32 mg) was dissolved in ethanol (2 mL), fumaric acid (10 mg) was added, and the mixture was stood at room temperature for 1 hr. The precipitate was collected by filtration to give the title compound as a colorless solid (yield 16 mg, 42%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 163-166°C

Example 44

1-{5-(2-fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine dihydrochloride

By a similar reaction as in Example 12 and using 5-(2-fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (134 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 96.1 mg, 57%). More specifically, 5-(2-fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (134 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (10

mL), a 2 mol/L solution (0.6 mL) of methylamine in tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. A solution (5 mL) of sodium borohydride (76 mg) in methanol was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. An aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate→ethyl acetate-methanol=1:4) to give a free salt of the title compound. To a solution (2 mL) of the obtained free salt in ethanol was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL). After allowing to stand at room temperature for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a colorless solid (yield 96.1 mg, 57%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 212-213°C

Example 45

1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

By a similar reaction as in Example 12 and using 5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (183 mg), the title compound was obtained as a colorless solid (yield 78.3 mg, 37%).

^{1}H-NMR (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).

Example 46

1-{5-(2-fluorophenyl)-1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate

To a solution (3 mL) of 5-(2-fluorophenyl)-1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (217 mg) in tetrahydrofuran were added a 40% methylamine methanol solution (152 mg) and methanol (1 mL) at room temperature. After stirring at room temperature for 1 hr, sodium borohydride (82 mg) was added at 0°C. After stirring at room temperature for 30 min, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil (yield 152 mg). A solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added to a solution of fumaric acid (50.6 mg) in methanol (1 mL), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol/water=95/5 to give the title compound as colorless crystals (yield 143 mg, 48%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 47

N-methyl-1-[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

To a solution of 5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (521 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) and methanol (5 mL) was added a 40% methylamine methanol solution (373 mg). After stirring at room temperature for 1 hr, sodium borohydride (202 mg) was added. After stirring at the same temperature for 30 min, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a yellow oil (yield 422 mg). A solution of the obtained free salt in ethanol (5 mL) was added to a solution (15 mL) of fumaric acid (144 mg) in ethanol, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 414 mg, 56%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 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 not detected.

melting point 207-210°C

Example 48

1-[4-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of 4-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (429 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) and methanol (3 mL) was added a 40% methylamine methanol solution (275 mg) at room temperature. After stirring for 30 min, sodium borohydride (99 mg) was added. After stirring at the same temperature for 1 hr, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a yellow oil (yield 257 mg). A solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added to a solution (10 mL) of fumaric acid (79 mg) in methanol, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 216 mg, 36%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 49

1-[4-fluoro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of 4-fluoro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)pyrrole-3-carbaldehyde (0.60 g) in tetrahydrofuran (6 mL) and methanol (6 mL) was added a 40% methylamine methanol solution (1.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Sodium borohydride (84 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 5 min and concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil (yield 0.36 g). The obtained free salt (0.36 g) was dissolved in ethanol (10 mL), and a solution of fumaric acid (0.12 g) in ethanol (10 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 14 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 0.73 g, 43%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 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 not detected.

Example 50

1-[4-fluoro-5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution (5 mL) of 4-fluoro-5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)pyrrole-3-carbaldehyde (0.45 g) in

tetrahydrofuran were added a 40% methylamine methanol solution (1.5 mL) and methanol (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Sodium borohydride (76 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 30 min and concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil (yield 0.33 g). The obtained free salt (0.33 g) was dissolved in ethanol (4 mL), and a solution of fumaric acid (0.10 g) in ethanol (10 mL) was added at room temperature. After stirring for 30 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 0.32 g, 54%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 51

1-[2-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

2-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (160 mg) was added to a mixture of 40% methylamine methanol solution (325 mg) and methanol (20 mL) at room temperature. After stirring for 30 min, sodium borohydride (48 mg) was added and the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C. The residue was extracted with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→7:3) and dissolved in ethanol (2 mL), and a solution of fumaric acid (48 mg) in ethanol (2 mL) was added. Crystallization from the mixture gave the title compound as colorless crystals (yield 29 mg, 14%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 52

1-[2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of methylamine hydrochloride (232 mg) in methanol (10 mL) was added 2-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (250 mg) and the mixture was stirred for 30 min. Sodium triacetoxyborohydride (218 mg) was added and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C and extracted with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→17:3) and dissolved in ethyl acetate (10 mL), and a solution of fumaric acid (80 mg) in methanol (2 mL) was added. Crystallization from the mixture gave the title compound as colorless crystals (yield 97 mg, 29%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 53

1-{1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

tert-Butyl ({1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-3-yl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (120 mg) was dissolved in ethanol (3 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 4 hr, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as a solid (yield 51.3 mg, 49%).

^{1}H-NMR (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).

Example 54

5-({4-[(methylamino)methyl]-2-phenyl-1H-pyrrol-1-yl}sulfonyl)nicotinonitrile hydrochloride

A mixture of tert-butyl {[1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-3-yl-1H-pyrrol-3-yl)methyl)methylcarbamate (112 mg), zinc cyanide (50 mg) and N,N-dimethylformamide (4 mL) was degassed with argon gas. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (46 mg) was added, and the mixture was stirred at 100°C for 1.5 hr. After cooling the reaction mixture to room temperature, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:2) to give a colorless oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (2 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 hr, the mixture was concentrated under reduced pressure, and recrystallized from ethanol to give the title compound as a solid (yield 32.7 mg, 42%).

^{1}H-NMR (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).

Example 55

methyl 5-({4-[(methylamino)methyl]-2-phenyl-1H-pyrrol-1-yl}sulfonyl)nicotinate hydrochloride

A mixture of tert-butyl ({1-[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-3-yl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (112 mg), dichloro[bis(triphenylphosphine)]palladium (28 mg), triethylamine (0.25 mL) and methanol (15 mL) was stirred under a carbon monoxide atmosphere (3 atm) at 100°C for 12 hr. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→3:2) to give a colorless oil. The obtained oil was dissolved in ethanol (2 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 hr, the mixture was concentrated under reduced pressure, and recrystallized from ethanol to give the title compound as a solid (yield 47.0 mg, 56%).

^{1}H-NMR (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).

Example 56

N-methyl-1-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

Under an argon atmosphere, a mixture of tert-butyl ({1-

[(5-bromopyridin-3-yl)sulfonyl]-5-phenyl-3-yl-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (112 mg), methylboronic acid (18 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (23 mg), potassium carbonate (138 mg) and 1,4-dioxane (5 mL) was stirred at 80°C for one day. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=19:1→1:1) to give an oil. The oil was dissolved in ethanol (1 mL), and a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 hr, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield 32.6 mg, 39%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 57

1-[5-(2,4-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

By a similar operation as in Example 33 and using tert-butyl {[5-(2,4-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (177 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 68 mg, 45%).

^{1}H-NMR (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).

Example 58

N-methyl-1-{5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-

ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methanamine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl methyl{[5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (275 mg) in ethyl acetate (2 mL) was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate and recrystallized from ethanol to give the title compound as white crystals (yield 157 mg, 33%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 59

(2-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-yl}phenyl)methanol fumarate

tert-Butyl ({5-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (132 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=1:0→9:1) to give a free salt of the title compound as a colorless oil (yield 60.3 mg). A solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added to a solution of fumaric acid (19.6 mg) in methanol (2 mL), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 48 mg, 35%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 60

N-methyl-1-[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

By a similar reaction as in Example 59 and using tert-butyl {[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (943 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 553 mg, 57%). More specifically, tert-butyl {[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (943 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:9) to give a free salt of the title compound as a colorless oil (yield 631 mg). A solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added to a solution of fumaric acid (211 mg) in methanol (2 mL), and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol-water to give the title compound as colorless crystals (yield 553 mg, 57%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 182-183°C

Example 61

N-methyl-1-(5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)methanamine fumarate

5-Phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (650 mg) was dissolved in a mixture of a 40% methylamine methanol solution (808 mg) and methanol (30 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 10 min. Sodium borohydride (118 mg) was added and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C and the residue was extracted with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (40 mL) and ethyl acetate (80 mL). The extract was washed with saturated brine (40 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) and a solution of fumaric acid (242 mg) in ethanol (24 mL) was added. The obtained crystals were collected by filtration and recrystallized from ethanol-water (85:15) to give the title compound as colorless crystals (yield 480 mg, 52%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 62

1-[5-mesityl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of 5-mesityl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.37 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added dropwise a solution of a 40% methylamine methanol solution (0.41 g) in tetrahydrofuran (1 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Methanol (10 mL) was added, and the mixture was further stirred at room temperature for 2 hr. Sodium borohydride (0.06 g) was gradually added under ice-cooling, and the mixture was

stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→ethyl acetate-methanol=5:1) to give a free salt of the title compound as a pale-brown oil. To a solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added dropwise a solution of fumaric acid (0.14 g) in methanol (2.5 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The precipitate was collected by filtration and recrystallized from ethanol-water to give the title compound as white crystals (yield 0.32 g, 61%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 63

N-methyl-1-{5-[2-(methylthio)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methanamine fumarate

To a solution (3 mL) of 5-[2-(methylthio)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (170 mg) in tetrahydrofuran were added a 40% methylamine methanol solution (110 mg) and methanol (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hr. Sodium borohydride (59.8 mg) was added under ice-cooling. After stirring at room temperature for 2 hr, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9)

to give a free salt of the title compound as a colorless oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate, and added to a solution (1 mL) of fumaric acid (33.2 mg) in methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 89.3 mg, 38%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 64

N-methyl-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methanamine 0.5 fumarate

By a similar operation as in Example 63 and using 5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (72.0 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 56.4 mg, 66%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 65

2-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-yl}benzonitrile fumarate

By a similar operation as in Example 63 and using 2-[4-formyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-yl]benzonitrile (129 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 69 mg, 38%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 66

1-[5-(2,6-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of 5-(2,6-dimethylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.42 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added dropwise a solution of a 40% methylamine methanol solution (0.48 g) in tetrahydrofuran (1 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Methanol (10 mL) was added, and the mixture was further stirred at room temperature for 2 hr. Sodium borohydride (0.07 g) was gradually added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→ethyl acetate-methanol=5:1) to give a free salt of the title compound as a pale-brown oil. To a solution of the obtained free salt in ethyl acetate (5 mL) was added dropwise a solution of fumaric acid (0.12 g) in methanol (2 mL) under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The precipitate was collected by filtration, and recrystallized from ethanol-water to give the title compound as white crystals (yield 0.18 g, 50%).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 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 not detected.

Example 67

N-methyl-1-{5-[2-(methylsulfinyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methanamine fumarate

To a suspension (5 mL) of sodium hydride (60% in oil,

39.5 mg) in tetrahydrofuran were added a solution (3 mL) of 5-[2-(methylsulfinyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (160 mg) in N,N-dimethylformamide, 15-crown-5 (181 mg), and pyridin-3-ylsulfonyl chloride (134 mg) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 1 hr, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in tetrahydrofuran (5 mL), a 40% methylamine methanol solution (160 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred for 1 hr. Sodium borohydride (86.5 mg) was added under ice-cooling. After stirring at room temperature for 2 hr, water was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→ethyl acetate) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate, and added to a solution (1 mL) of fumaric acid (28.1 mg) in methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 83.9 mg, 24%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 68

2-(2-fluorophenyl)-4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile fumarate

2-(2-Fluorophenyl)-4-formyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile (295 mg) was dissolved in a solution of methylamine hydrochloride (1.12 g) in methanol (20 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Sodium triacetoxyborohydride

(1.06 g) was added and the mixture was stirred for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (40 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate (80 mL). The extract was washed with saturated brine (40 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=85:15→75:25), and then by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate), and a solution of fumaric acid (96 mg) in ethanol (5 mL) was added. Crystallization from the mixture gave the title compound as colorless crystals (yield 120 mg, 30%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 69

5-(2-fluorophenyl)-3-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile fumarate

5-Phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (650 mg) was dissolved in a mixture of a 40% methylamine methanol solution (808 mg) and methanol (30 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 10 min. Sodium borohydride (118 mg) was added and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (40 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate (80 mL). The extract was washed with saturated brine (40 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) and a solution of fumaric acid (242 mg) in ethanol (24 mL) was added. The obtained crystals were collected by filtration, and

recrystallized from ethanol-water (85:15) to give the title compound as colorless crystals (yield 480 mg, 52%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 70

4-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}benzonitrile fumarate

To a solution (2 mL) of tert-butyl {[5-(4-cyanophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (382 mg) in ethyl acetate was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 3 hr, and basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate, and added to a solution (2 mL) of fumaric acid (77.1 mg) in methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from a mixed solvent of ethanol and water to give the title compound as colorless crystals (yield 218 mg, 55%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 71

4-fluoro-3-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}benzonitrile 0.5 fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-

butyl {[5-(5-cyano-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (100 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 37.1 mg, 40%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 72

1-[5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

tert-Butyl {[5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (475 mg) was dissolved in ethanol (10 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, added to a solution (13 mL) of fumaric acid (116 mg) in methanol, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 385 mg, 78%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 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 not detected.

Example 73

1-(2-fluoro-3-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}phenyl)ethanone fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl {[5-(3-acetyl-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-

1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (118 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 44.7 mg, 37%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 74

1-[5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

To a solution of tert-butyl {[5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (2.48 g) in ethyl acetate (10 mL) and methanol (10 mL) was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (20 mL) at room temperature. After stirring for 5 hr, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=1:1→1:9) to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and added to a solution of (10 mL) fumaric acid (350 mg) in methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was recrystallized from a mixed solvent of ethanol and water to give the title compound as colorless crystals (yield 793 mg, 29%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

melting point 183-184°C

Example 75

1-[5-(3-fluoropyridin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

tert-Butyl {[5-(3-fluoropyridin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (60 mg) was dissolved in methanol (5 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1.5 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (8 mL), a solution of fumaric acid (58 mg) in methanol (2 mL) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 45 mg, 72%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 76

1-[5-(2-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

tert-Butyl {[5-(2-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (280 mg) was dissolved in ethanol (10 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL), a solution of fumaric acid (116 mg) in methanol (3 mL) was added, and the

obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 197 mg, 68%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 77

1-[5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine 1.5 fumarate

tert-butyl {[5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (100 mg) was dissolved in methanol (8 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=99:1→19:1) to give a free salt of the title compound. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (8 mL), a solution of fumaric acid (116 mg) in methanol (2 mL) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 60 mg, 52%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 78

1-[5-(6'-chloro-2,3'-bipyridin-5-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine 0.5 fumarate

tert-Butyl {[5-(6'-chloro-2,3'-bipyridin-5-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (100 mg) was dissolved in ethanol (8 mL), a 4 mol/L hydrogen

chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=99:1→19:1) to give a free salt of the title compound. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (8 mL), a solution of fumaric acid (116 mg) in methanol (2 mL) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 61 mg, 66%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 79

1-{5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

By a similar operation as in Example 24 and using tert-butyl ({5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (289 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 74.2 mg, 29%).

^{1}H-NMR (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).

Example 80

(2-fluoro-3-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}phenyl)methanol fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl ({5-[2-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-

ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (238 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 55.3 mg, 22%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 81

1-(2-fluoro-3-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}phenyl)ethanol fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl ({5-[2-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (318 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 69.7 mg, 21%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 82

1-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

tert-Butyl {[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (475 mg) was dissolved in methanol (20 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 20 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (13 mL), fumaric acid (116 mg) was added, and the

obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 310 mg, 63%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 83

1-[5-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

tert-Butyl {[5-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (100 mg) was dissolved in methanol (20 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 20 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (6 mL), fumaric acid (49 mg) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 53 mg, 51%).
^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 84

1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl ({5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (550 mg),

the title compound was obtained as colorless crystals (yield 313 mg, 62% for 2 steps).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 85

N-methyl-1-[5-(4-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

tert-Butyl methyl{[5-(4-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (230 mg) was dissolved in methanol (20 mL), a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) was added and the mixture was stirred at 70°C for 20 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol (99:1→95:5) to give a free salt of the title compound. This was dissolved in ethyl acetate (8 mL), a solution of fumaric acid (90 mg) in methanol (2 mL) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 115 mg, 48%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 86

N-methyl-1-[5-(2-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-

butyl methyl{[5-(2-methylpyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (278 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 93 mg, 32%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 87

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

To a solution of tert-butyl ({5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)methylcarbamate (86 mg) in ethanol (2 mL) was added a 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was basified with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a free salt of the title compound as a pale-yellow oil. The obtained free salt was dissolved in ethyl acetate (2 mL) and added to a solution (2 mL) of fumaric acid (11.3 mg) in ethanol, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethanol to give the title compound as colorless crystals (yield 14 mg, 18%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 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 not detected.

Example 88

1-[4-chloro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-

1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate

4-Chloro-5-(2-fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (320 mg) was dissolved in a solution of methylamine hydrochloride (591 mg) in methanol (32 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Sodium triacetoxyborohydride (557 mg) was added and the mixture was stirred for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure at 30°C, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate-methanol=99:1→95:5) to give a free salt of the title compound. This was dissolved in ethyl acetate (8 mL), a solution of fumaric acid (102 mg) in methanol (2 mL) was added, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound as colorless crystals (yield 52 mg, 12%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 89

N-methyl-1-[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(2-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl methyl{[1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(2-thienyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (315 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 165 mg, 51%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 90

N-methyl-1-[5-(3-methylpyridin-2-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl methyl{[5-(3-methylpyridin-2-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}carbamate (229 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 124 mg, 53%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

Example 91

2-fluoro-3-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}benzonitrile fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl {[5-(3-cyano-2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (170 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 96 mg, 74%).

^{1}H-NMR (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 not detected.

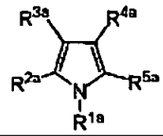
Example 92

4-{4-[(methylamino)methyl]-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}thiophene-3-carbonitrile fumarate

By a similar operation as in Example 70 and using tert-butyl {[5-(4-cyano-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}methylcarbamate (297 mg), the title compound was obtained as colorless crystals (yield 155 mg, 50%).

^{1}H-NMR (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),

Table 1



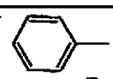
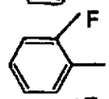
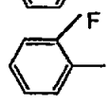
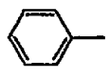
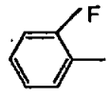
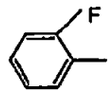
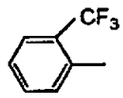
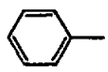
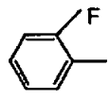
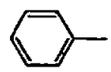
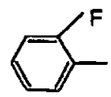
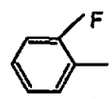
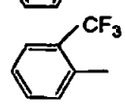
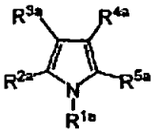
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
6	H		H	CO_2Et	Cl
7	H		H	CO_2Et	Cl
8	H		Me	CO_2Me	Cl
9	H		H	CO_2Et	H
10	H		H	CO_2Et	H
11	H		Me	CO_2Me	H
12	H		H	CO_2Et	H
13	H		H	CH_2OH	H
14	H		Me	CH_2OH	H
15	H		H	CHO	H
16	H		Me	CHO	H
17	H		H	CHO	H
18	H		H	CHO	H
19	H	H	H	CO_2Me	H
20	H	H	Me	CO_2Me	H
21	H	H	H	CO_2Et	Me
22	H	Br	H	CO_2Me	H

Table 2



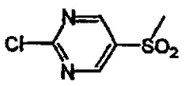
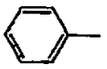
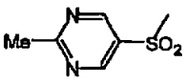
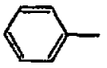
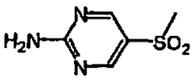
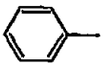
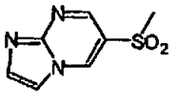
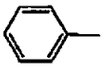
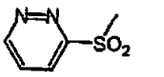
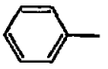
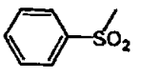
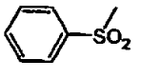
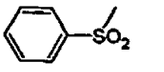
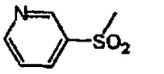
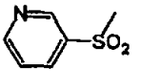
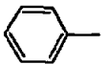
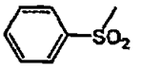
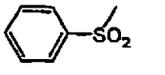
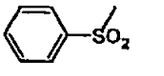
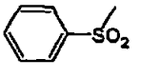
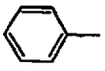
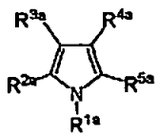
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
23	H	Br	Me	CO_2Me	H
24	H	Br	H	CO_2Et	Me
36			H	CO_2Et	H
37			H	CO_2Et	H
38			H	CO_2Et	H
39			H	CO_2Et	H
40			H	CO_2Et	H
41		Br	H	CO_2Me	H
42		Br	Me	CO_2Me	H
43		H	H	CO_2Et	Me
44		Br	H	CO_2Et	Me
45			H	CO_2Et	Me
46		Br	H	CH_2OH	H
47		H	H	CH_2OH	Me
48		Br	H	CHO	H
49		Br	Me	CHO	H
50	H		Me	CHO	H

Table 3



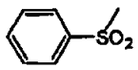
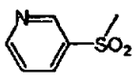
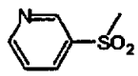
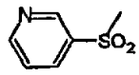
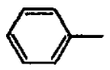
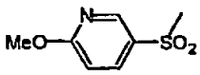
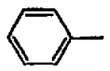
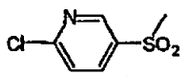
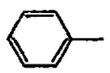
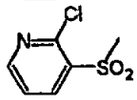
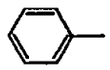
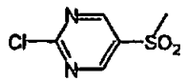
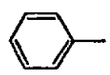
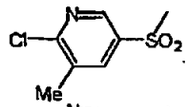
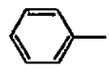
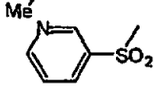
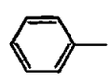
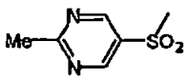
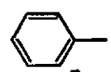
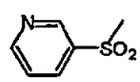
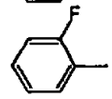
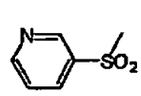
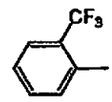
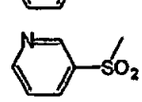
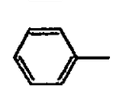
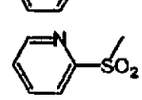
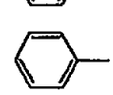
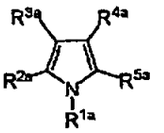
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
51		H	H	CHO	Me
52	H	H	H	CHO	Me
53		H	H	CHO	Me
54		Br	H	CHO	Me
55			H	CHO	H
56			H	CHO	H
57			H	CHO	H
58			H	CHO	H
59			H	CHO	H
60			H	CHO	H
61			H	CHO	Me
62			H	CHO	H
63			H	CHO	H
64			H	CHO	H
65			Me	CHO	H
66			Me	CHO	H

Table 4



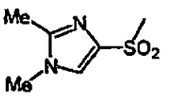
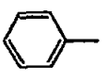
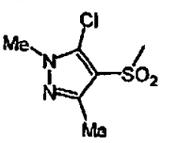
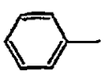
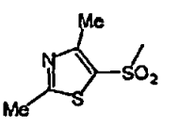
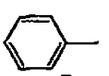
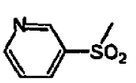
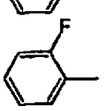
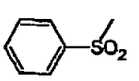
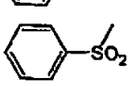
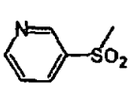
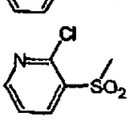
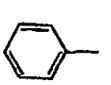
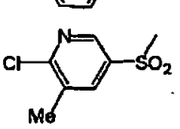
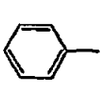
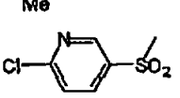
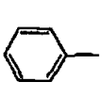
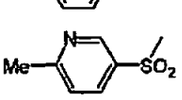
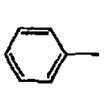
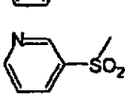
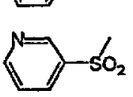
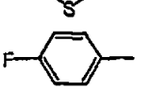
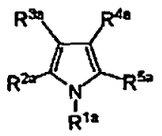
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
67			Me	CHO	H
68			Me	CHO	H
69			Me	CHO	H
70			Me	CHO	H
71		Br	H	CH_2NHMe	H
72		Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
73	H	Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
74		Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
75			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
76			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
77			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
78			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
79			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
80			H	$CH_2N(Me)Boc$	H

Table 5



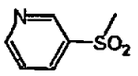
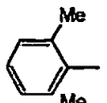
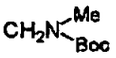
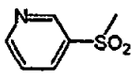
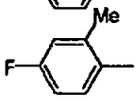
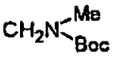
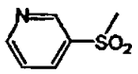
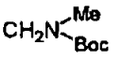
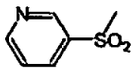
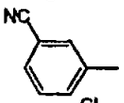
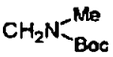
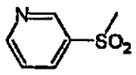
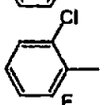
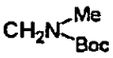
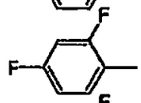
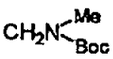
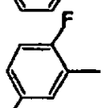
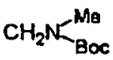
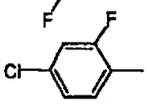
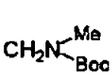
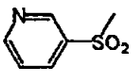
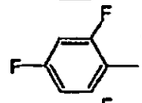
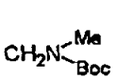
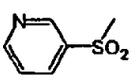
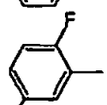
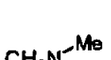
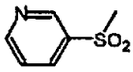
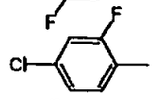
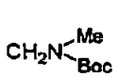
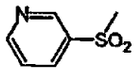
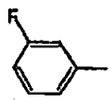
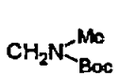
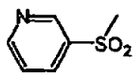
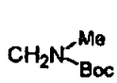
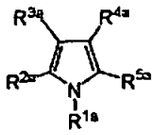
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
81			H		H
82			H		H
83			H		H
84			H		H
85			H		H
86	H		H		H
87	H		H		H
88	H		H		H
89			H		H
90			H		H
91			H		H
92			H		H
93		Br	H		Me

Table 6



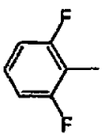
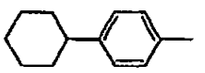
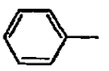
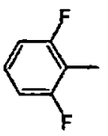
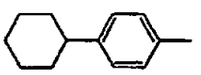
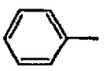
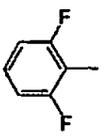
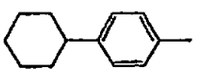
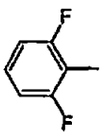
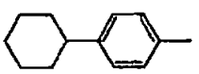
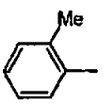
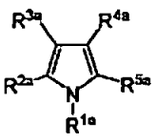
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
97	H		H	CO_2Et	Cl
98	H		H	CO_2Me	Cl
99	H		F	CO_2Me	Cl
100	H		H	CO_2Et	H
101	H		H	CO_2Me	H
102	H		F	CO_2Me	H
103	H		H	CH_2OH	H
104	H		H	CH_2OH	H
105	H		H	CHO	H
106	H		H	CHO	H
107	H	H	H	CHO	H
111	H		F	H	H
112	H	Br	H	CHO	H

Table 7



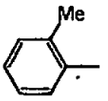
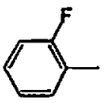
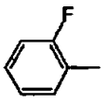
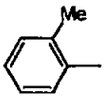
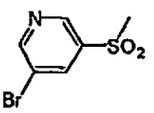
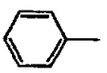
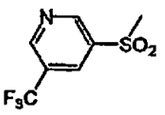
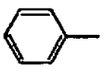
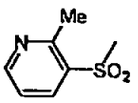
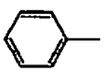
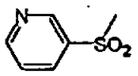
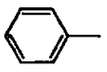
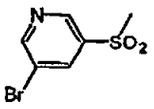
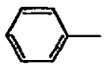
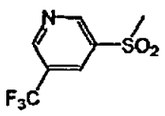
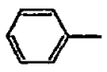
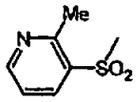
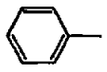
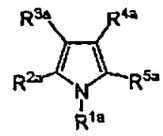
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
113	H		H	CHO	H
114	H		Cl	CHO	H
115	H		F	CHO	H
116	H		F	CHO	H
122			H	CO_2Et	H
123			H	CO_2Et	H
124			H	CO_2Et	H
125			F	CO_2Me	H
126			H	CHO	H
127			H	CHO	H
128			H	CHO	H

Table 8



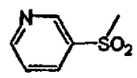
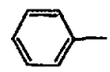
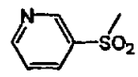
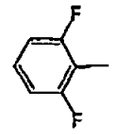
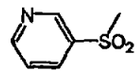
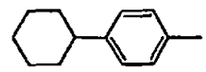
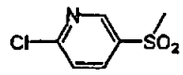
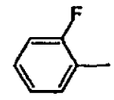
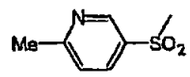
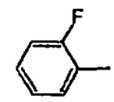
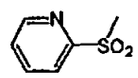
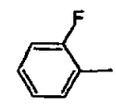
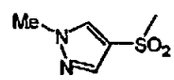
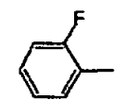
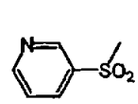
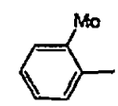
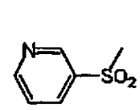
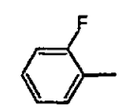
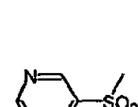
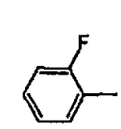
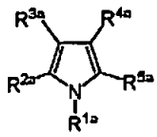
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
129			F	CHO	H
130			H	CHO	H
131			H	CHO	H
132			H	CHO	H
133			H	CHO	H
134			H	CHO	H
135			H	CHO	H
136			H	CHO	H
137			Cl	CHO	H
138			F	CHO	H

Table 9



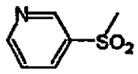
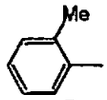
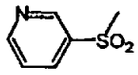
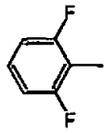
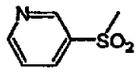
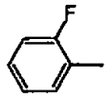
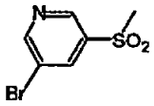
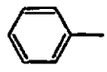
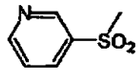
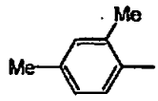
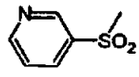
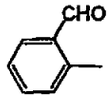
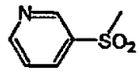
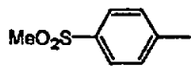
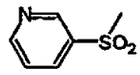
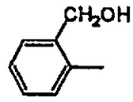
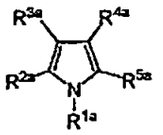
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
139			F	CHO	H
140			H	CHO	Cl
141			H	CHO	Cl
142			H	CH_2N(Me)(Boc)	H
143			H	CH_2N(Me)(Boc)	H
144			H	CH_2N(Me)(Boc)	H
145			H	CH_2N(Me)(Boc)	H
146			H	CH_2N(Me)(Boc)	H

Table 10



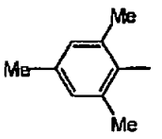
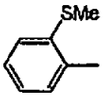
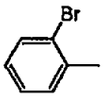
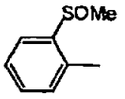
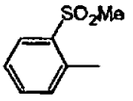
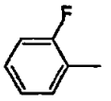
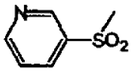
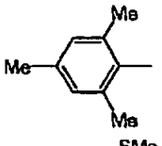
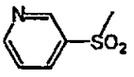
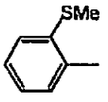
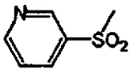
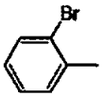
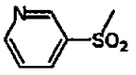
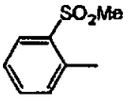
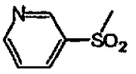
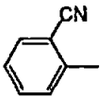
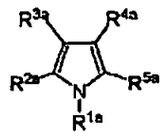
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
147	H		H	CHO	H
148	H		H	CHO	H
149	H		H	CHO	H
150	H		H	CHO	H
151	H		H	CHO	H
152	H		I	CHO	H
153			H	CHO	H
154			H	CHO	H
155			H	CHO	H
156			H	CHO	H
157			H	CHO	H

Table 11



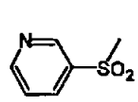
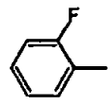
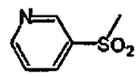
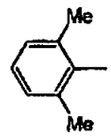
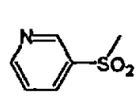
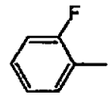
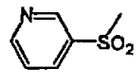
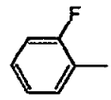
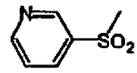
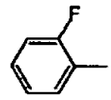
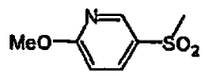
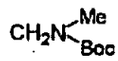
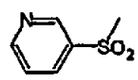
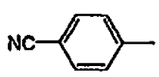
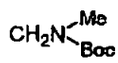
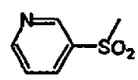
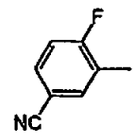
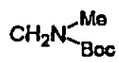
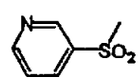
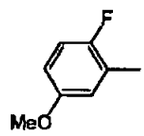
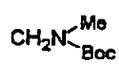
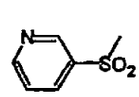
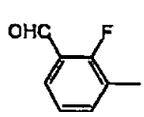
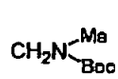
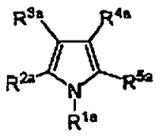
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
158			I	CHO	H
159			H	CHO	H
160			H	CHO	Br
161			CN	CHO	H
162			H	CHO	CN
163		Br	H		H
164			H		H
165			H		H
166			H		H
167			H		H

Table 12



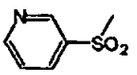
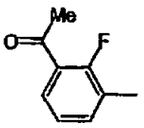
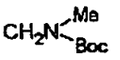
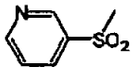
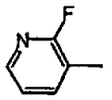
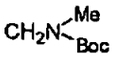
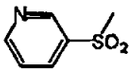
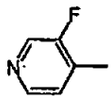
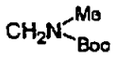
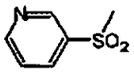
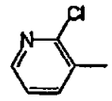
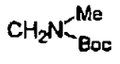
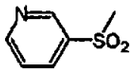
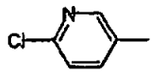
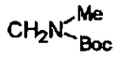
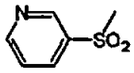
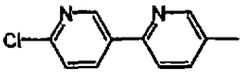
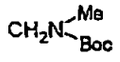
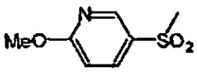
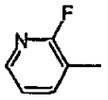
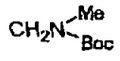
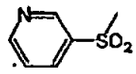
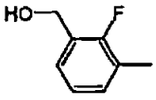
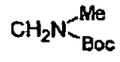
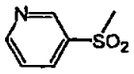
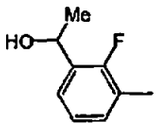
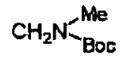
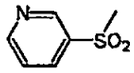
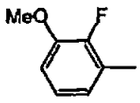
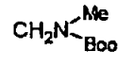
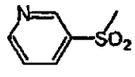
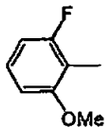
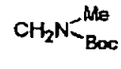
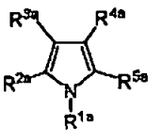
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
168			H		H
169			H		H
170			H		H
171			H		H
172			H		H
173			H		H
174			H		H
175			H		H
176			H		H
177			H		H
178			H		H

Table 13



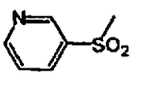
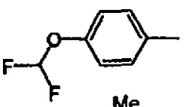
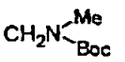
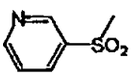
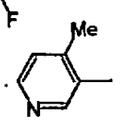
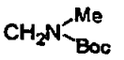
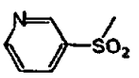
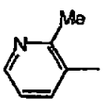
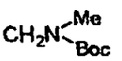
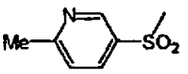
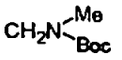
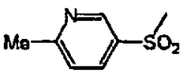
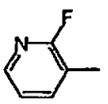
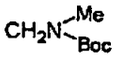
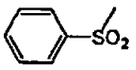
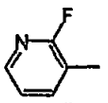
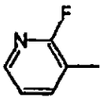
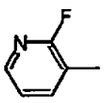
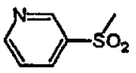
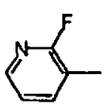
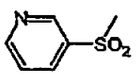
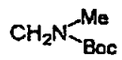
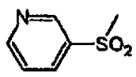
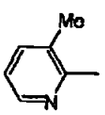
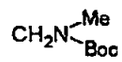
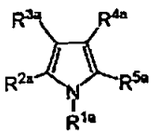
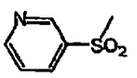
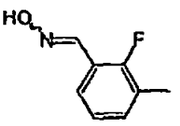
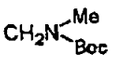
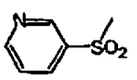
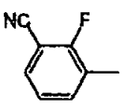
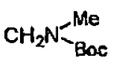
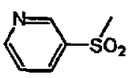
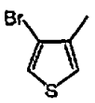
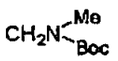
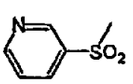
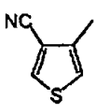
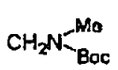
Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
180			H		H
181			H		H
183			H		H
187		Br	H		H
188			H		H
189			H	CHO	H
190	H		H	CHO	H
191	H		Cl	CHO	H
192			Cl	CHO	H
194			H		H
196			H		H

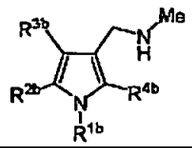
Table 14



Ref. Ex. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
197			H		H
198			H		H
199			H		H
200			H		H

The structures of the compounds described in Examples are shown in Tables 15-23.

Table 15



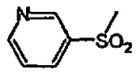
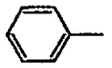
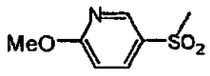
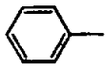
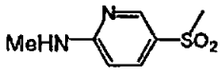
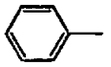
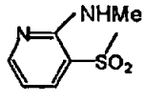
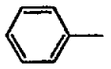
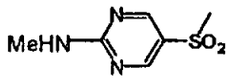
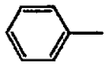
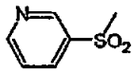
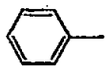
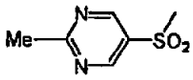
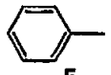
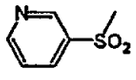
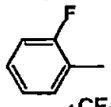
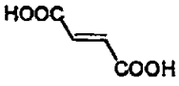
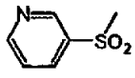
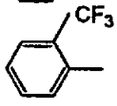
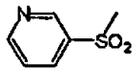
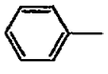
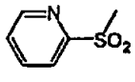
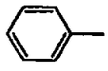
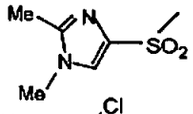
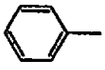
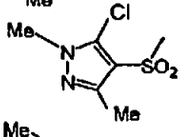
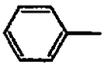
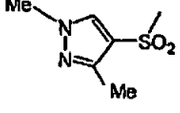
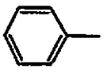
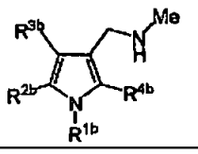
Ex. No.	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	addition salt
1			H	H	2HCl
2			H	H	HCl
3			H	H	2HCl
4			H	H	2HCl
5			H	H	HCl
6			H	Me	2HCl
7			H	H	2HCl
8			H	H	
9			H	H	2HCl
10			Me	H	2HCl
11			Me	H	HCl
12			Me	H	2HCl
13			Me	H	HCl
14			Me	H	HCl

Table 16



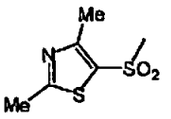
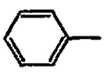
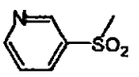
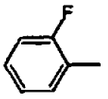
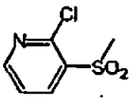
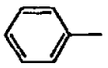
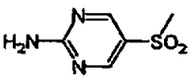
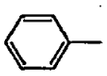
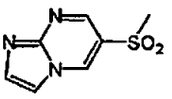
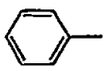
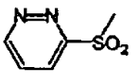
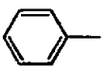
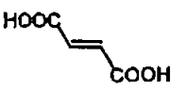
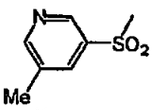
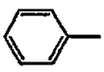
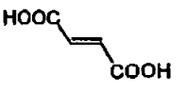
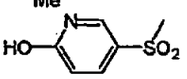
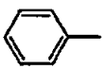
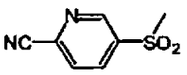
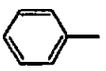
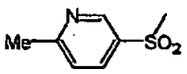
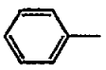
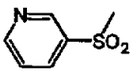
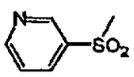
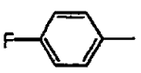
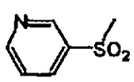
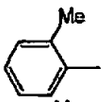
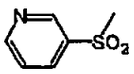
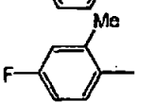
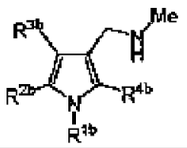
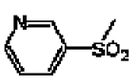
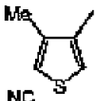
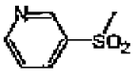
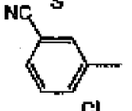
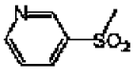
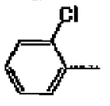
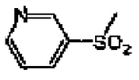
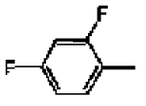
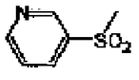
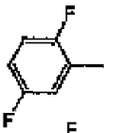
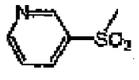
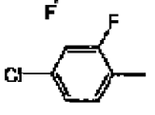
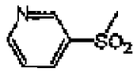
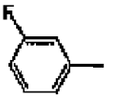
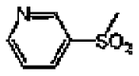
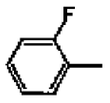
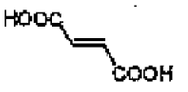
Ex. No.	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	addition salt
15			Me	H	CF_3COOH
16			Me	H	HCl
17			H	H	HCl
18			H	H	
19			H	H	2HCl
20			H	H	
21			H	H	
22			H	H	HCl
23			H	H	HCl
24			H	H	2HCl
25			H	H	HCl
26			H	H	2HCl
27			H	H	2HCl
28			H	H	2HCl

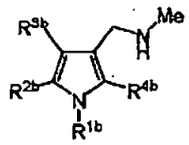
Table 17



Ex. No.	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	addition salt
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	

261

Table 18



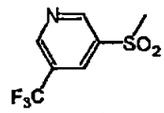
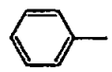
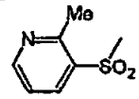
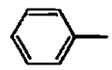
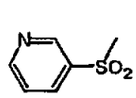
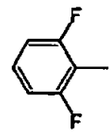
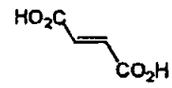
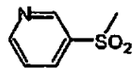
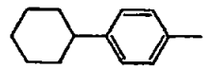
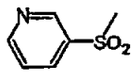
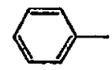
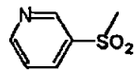
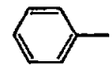
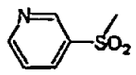
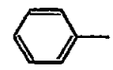
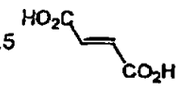
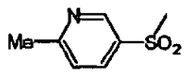
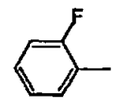
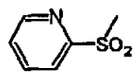
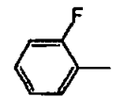
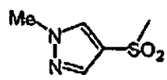
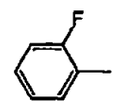
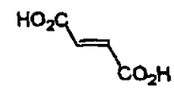
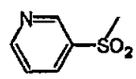
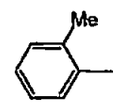
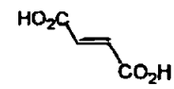
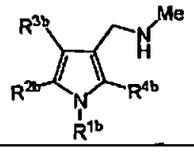
Ex. No.	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	addition salt
37			H	H	HCl
38			H	H	2HCl
39			H	H	
40			H	H	2HCl
41			F	H	2HCl
42			F	H	
43			F	H	0.5 
44			H	H	2HCl
45			H	H	HCl
46			H	H	
47			H	H	

Table 19



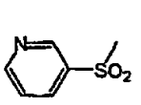
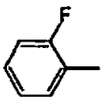
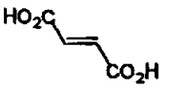
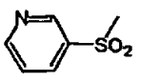
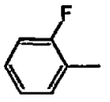
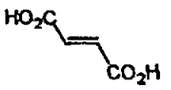
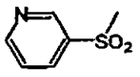
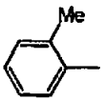
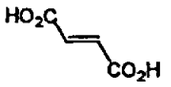
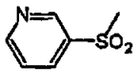
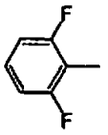
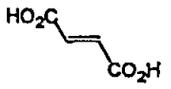
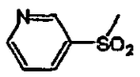
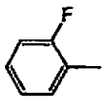
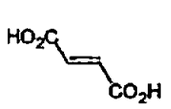
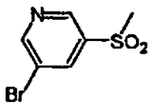
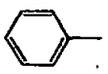
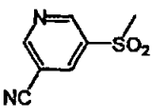
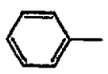
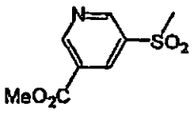
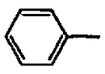
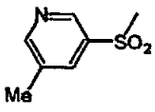
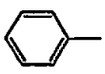
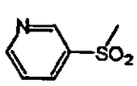
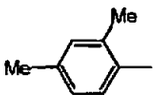
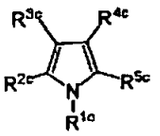
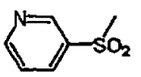
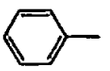
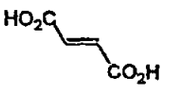
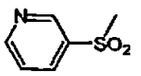
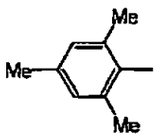
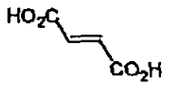
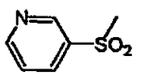
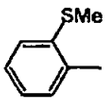
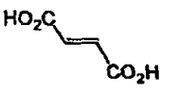
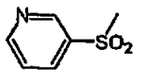
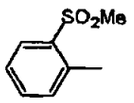
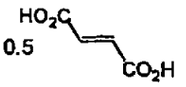
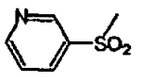
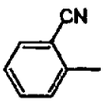
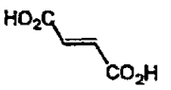
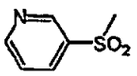
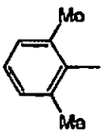
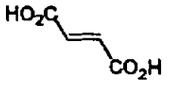
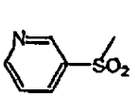
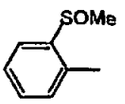
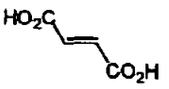
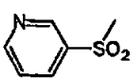
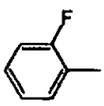
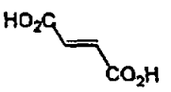
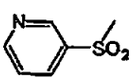
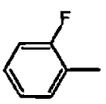
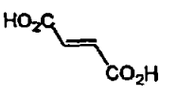
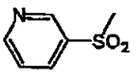
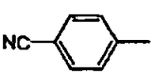
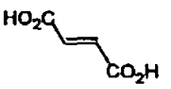
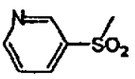
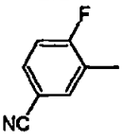
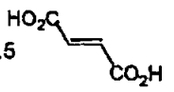
Ex. No.	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	addition salt
48			Cl	H	
49			F	H	
50			F	H	
51			H	Cl	
52			H	Cl	
53			H	H	HCl
54			H	H	HCl
55			H	H	HCl
56			H	H	2HCl
57			H	H	HCl

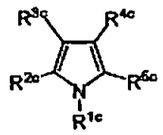
Table 21



Ex. No.	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	addition salt
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	

265

Table 22



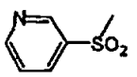
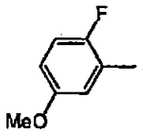
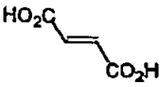
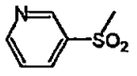
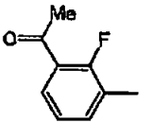
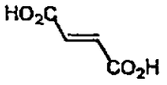
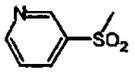
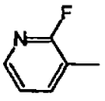
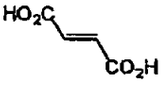
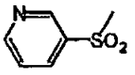
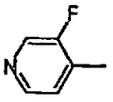
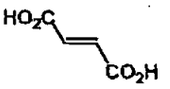
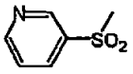
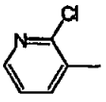
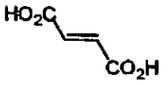
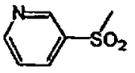
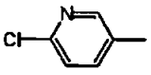
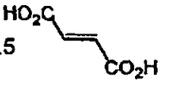
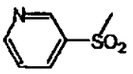
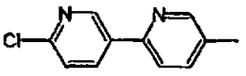
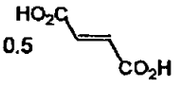
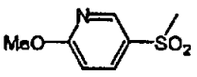
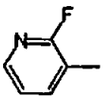
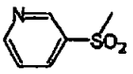
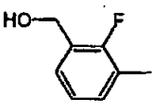
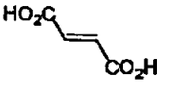
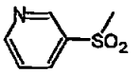
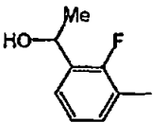
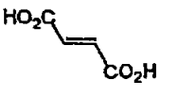
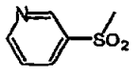
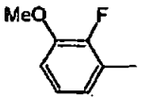
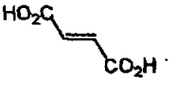
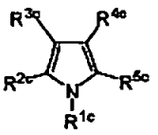
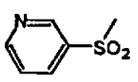
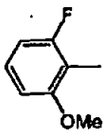
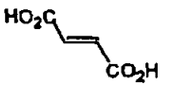
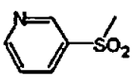
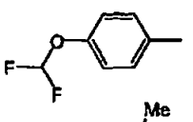
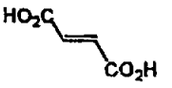
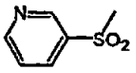
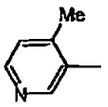
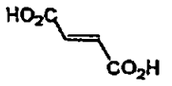
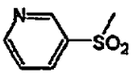
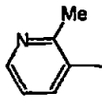
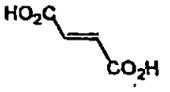
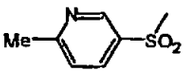
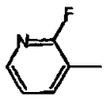
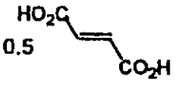
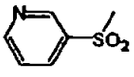
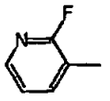
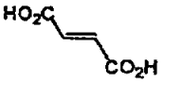
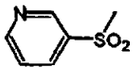
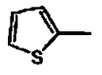
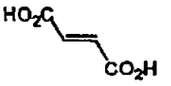
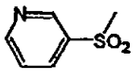
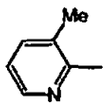
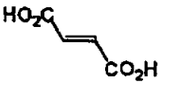
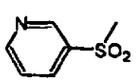
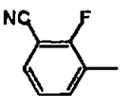
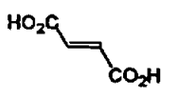
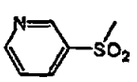
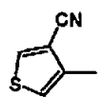
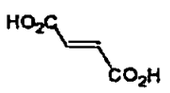
Ex. No.	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	addition salt
72			H	CH_2NHMe	H	
73			H	CH_2NHMe	H	
74			H	CH_2NHMe	H	
75			H	CH_2NHMe	H	
76			H	CH_2NHMe	H	
77			H	CH_2NHMe	H 1.5	
78			H	CH_2NHMe	H 0.5	
79			H	CH_2NHMe	H	HCl
80			H	CH_2NHMe	H	
81			H	CH_2NHMe	H	
82			H	CH_2NHMe	H	

Table 23



Ex. No.	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	addition salt
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	

Experimental Example 1

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

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

The obtained microsomal fraction was used as a proton, potassium - adenosine triphosphatase standard product.

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

quench the reaction. After allowing to stand at room temperature for 15 min, the resulting reaction product of inorganic phosphorus with malachite green was colorimetrically determined at a wavelength of 610 nm. In addition, the amount of the inorganic phosphoric acid in the reaction solution free of potassium chloride was measured in the same manner, which was subtracted from the inorganic phosphoric acid amount in the presence of potassium chloride to determine the proton, potassium - adenosine triphosphatase activity. The inhibitory rate (%) was determined from the activity value of the control and the activity values of various concentrations of the test compound, and the 50% inhibitory concentration (IC_{50}) of the proton, potassium - adenosine triphosphatase was determined. The results are shown in Table 24.

Experimental Example 2

Human liver cancer-derived cell line HepG2 (ATCC No. HB-8065) was passaged using Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM; Invitrogen) containing 10% fetal bovine serum (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L sodium pyruvate (Invitrogen), 2 mmol/L L-glutamine (Invitrogen), 50 IU/mL penicillin (Invitrogen) and 50 μg/mL streptomycin (Invitrogen) at 5% CO_2, 37°C. The test reagent was prepared with DMSO to 10 mM, and further diluted with DMEM medium containing 0.5% FBS, 1 mmol/L sodium pyruvate, 2 mmol/L L-glutamine, 50 IU/mL penicillin and 50 μg/mL streptomycin to a final concentration of DMSO of 0.1%. HepG2 ($2x10^4$ cells/well) was cultured on a 96 well white plate (Costar) with the test reagent at 5% CO_2, 37°C. After culture for one day, the intracellular ATP content was measured using ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). The results are shown in Table 24 ($n \geq 3$, average value ± SD) as a relative value (%) to control (without addition of drug) at 30 μM.

Table 24

Example No.	H+/K+-ATPase inhibitory activity (IC_{50}, nM)	ATP content (%, 30 μM)
2	13	45.2
5	65	73.9
7	34	76.5
8	22	87.9
29	41	71.5
32	8.9	53.6
41	43	86.7
44	48	78.5
47	58	81.8
74	210	95.2

From the results of Table 24, it is clear that compound (I) of the present invention has a superior H^+/K^+-ATPase inhibitory activity, and further shows low cytotoxicity.

Industrial Applicability

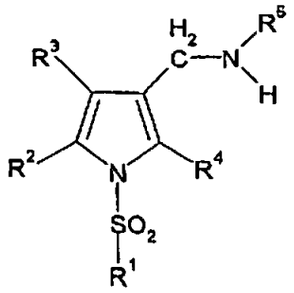
Since compound (I) of the present invention shows a superior proton pump inhibitory effect (while conventional proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole etc. form a covalent bond with a cysteine residue of H+/K+-ATPase and irreversibly inhibit the enzyme activity, since compound (I) inhibits the proton pump (H+/K+-ATPase) activity reversibly and in a K+ antagonist inhibitory manner to consequently suppress acid secretion, it is sometimes referred to as a potassium-competitive acid blocker: P-CAB or an acid pump antagonist (ACPA or APA)), it can provide a clinically useful pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper

gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress. Since compound (I) shows low toxicity and is superior in water-solubility, in vivo kinetics and efficacy expression, it is useful as a pharmaceutical composition. Moreover, since compound (I) is stable even under acidic conditions, which enables oral administration of the compound as a conventional tablet and the like without formulating an enteric-coated preparation. This has a consequence that the preparation of tablet and the like can be made smaller, which is advantageous in that it is easily swallowed by patients having difficulty in swallowing, particularly the elderly and children. In addition, since a sustained release effect afforded by enteric-coated preparations is absent, expression of a gastric acid secretion-suppressive action is rapid, and alleviation of symptoms such as pain and the like is rapid.

This application is based on patent application Nos. 2005-250356 and 2006-100626 filed in Japan, the contents of which are incorporated in full herein by this reference.

CLAIMS

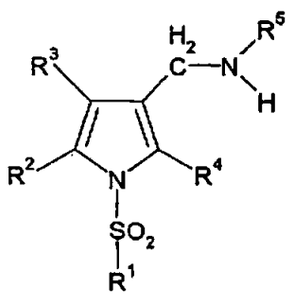
1. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s), R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group, an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group, R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and R^5 is an alkyl group, or a salt thereof.

2. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle, the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally condensed with a benzene ring or a heterocycle optionally has substituent(s), R^2 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted thienyl group, R^3 and R^4 are each a hydrogen atom, or one of R^3 and R^4 is a hydrogen atom and the other is an optionally

substituted lower alkyl group, an acyl group, a halogen atom, a cyano group or a nitro group, and R^5 is an alkyl group, or a salt thereof.

3. The compound of claim 1 or 2, wherein R^1 is a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group.

4. The compound of claim 1 or 2, wherein the monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group is a pyridyl group.

5. The compound of claim 1 or 2, wherein R^2 is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from (i) a halogen atom and (ii) a C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen atoms.

6. The compound of claim 1 or 2, wherein R^2 is a pyridyl group optionally substituted by 1 to 4 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl, a halogen atom, alkoxy, cyano, acyl, nitro and amino.

7. The compound of claim 1 or 2, wherein R^3 and R^4 are each a hydrogen atom.

8. The compound of claim 1 or 2, wherein R^5 is a methyl group.

9. 1-{5-(2-Fluorophenyl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-methylmethanamine or a salt thereof.

10. 1-[4-Fluoro-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

11. N-Methyl-1-[5-(4-methyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine or a salt thereof.

12. 1-[5-(2-Fluoropyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-

pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

13.1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine or a salt thereof.

14. N-Methyl-1-[5-(2-methylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methanamine or a salt thereof.

15. A prodrug of the compound of claim 1 or 2.

16. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 or 2 or a prodrug thereof.

17. The pharmaceutical composition of claim 16, which is an acid secretion inhibitor.

18. The pharmaceutical composition of claim 16, which is a potassium-competitive acid blocker.

19. The pharmaceutical composition of claim 16, which is an agent for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

20. A method of treating or preventing peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or a method of inhibiting upper gastrointestinal hemorrhage due to

peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 or 2 or a prodrug thereof to a mammal.

21. Use of the compound of claim 1 or 2 or a prodrug thereof for the production of a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, reflux esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, or gastric hyperacidity; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

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

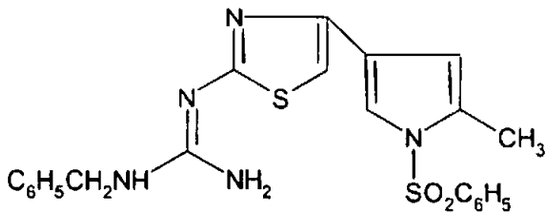
La presente invención se refiere a compuestos de pirrol con actividad supresora de secreción ácida.

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.

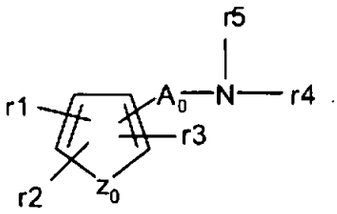
Como compuestos de pirrol con acción inhibitoria de bomba de protones, el documento EP-A-0259085 describe un

compuesto representado por la fórmula:



y similares.

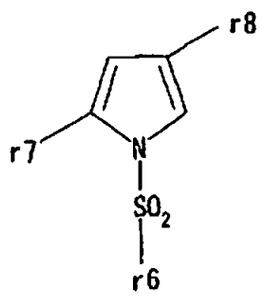
Como compuestos con acción antagonista de tromboxano A2 (TXA2) y acción inhibitoria de TXA2 sintetasa, JP-A-8-119936 describe un compuesto representado por la fórmula:



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.

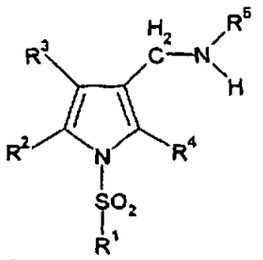
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

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,

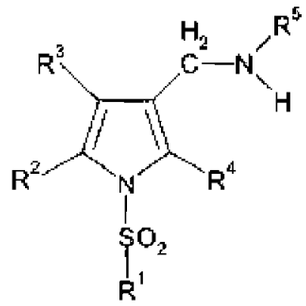
R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno o uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo nitro, y

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):

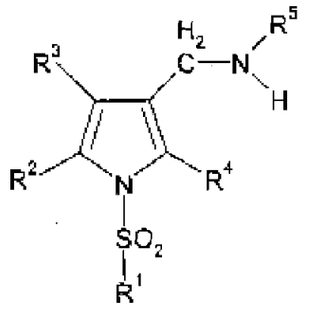


(I)

en donde R^1 es un grupo heterocíclico monociclico que contiene nitrógeno opcionalmente condensado con un anillo benceno o un heterociclo, el grupo heterociclico monociclico 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.

280

[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

281

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 de los puntos [1] o [2] 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, qué 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

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

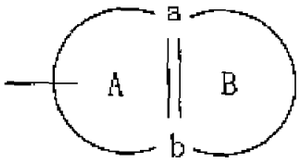
causado por una cirugía mayor que requiere manejo postquirúrgico intensivo y trastornos cerebrovasculares, traumatismo cefálico, insuficiencia de órganos múltiples y quemaduras extensas, cada uno de los cuales requiere tratamiento intensivo) y similares.

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

287

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-

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

291

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-

292

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

293

(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-

294

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

299

monociclico 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 monociclico 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,

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 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

304

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; piridazinilo, 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

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,

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,

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

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 succinico, 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,

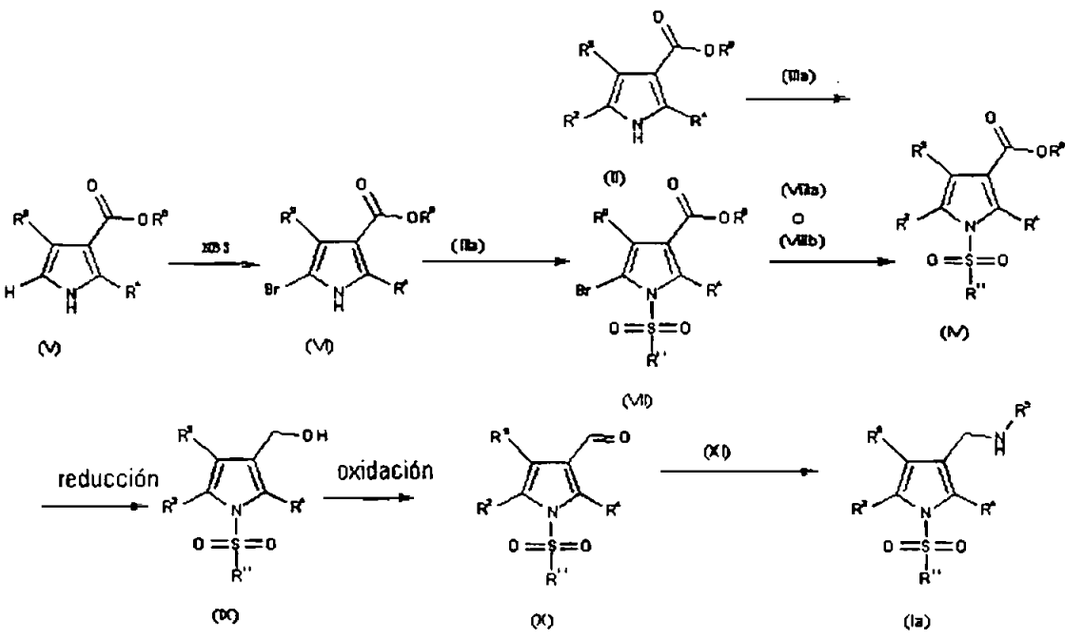
ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

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.

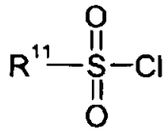
Los compuestos (II)-(XXIV) de la fórmula pueden formar sales y como dichas sales se pueden mencionar, por ejemplo, las similares a las sales del compuesto (I).

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

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.

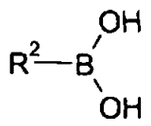
La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C, de preferencia aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C.

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).

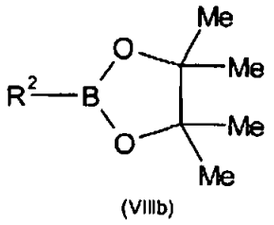
El compuesto (VII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a partir del compuesto (VI) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (IV) a partir del compuesto (II).

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,

331

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.

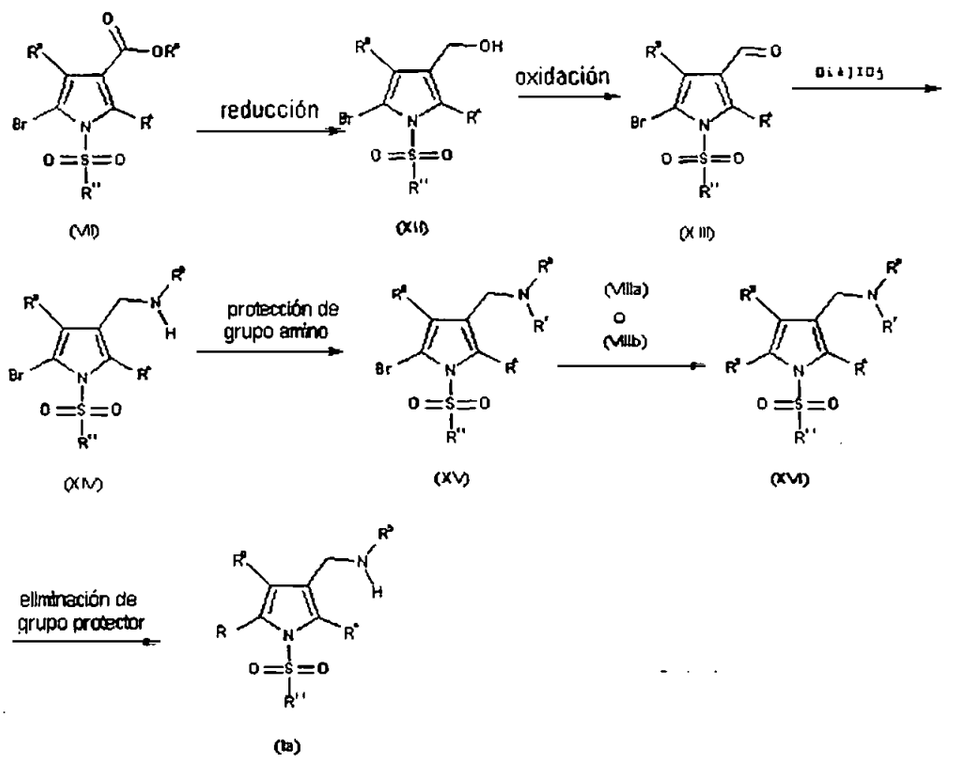
El compuesto (X) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) se puede sintetizar al hacer reaccionar el compuesto (IX) con un oxidante tal como complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato 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

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

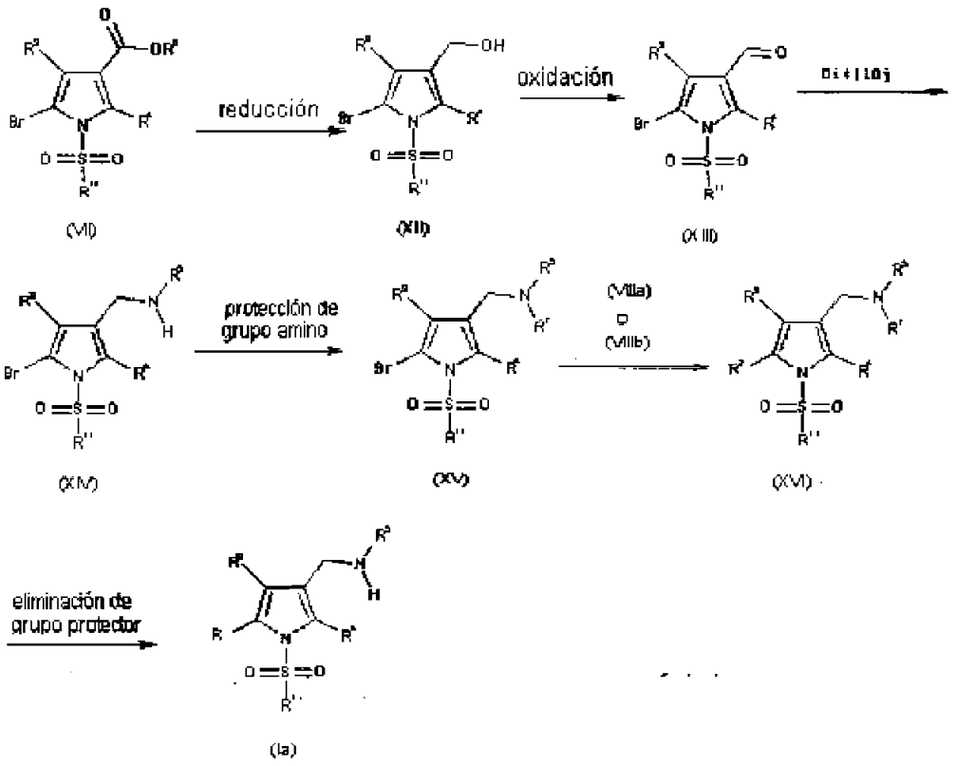
El compuesto (XV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad y R^7 es un grupo protector amino) puede ser producido al proteger un grupo amino de compuesto (XIV). Como grupo aminoprotector se pueden mencionar el grupo de ter-butilcarbamatos (grupo BOC), el grupo bencilcarbamato (grupo 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 simbolo 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

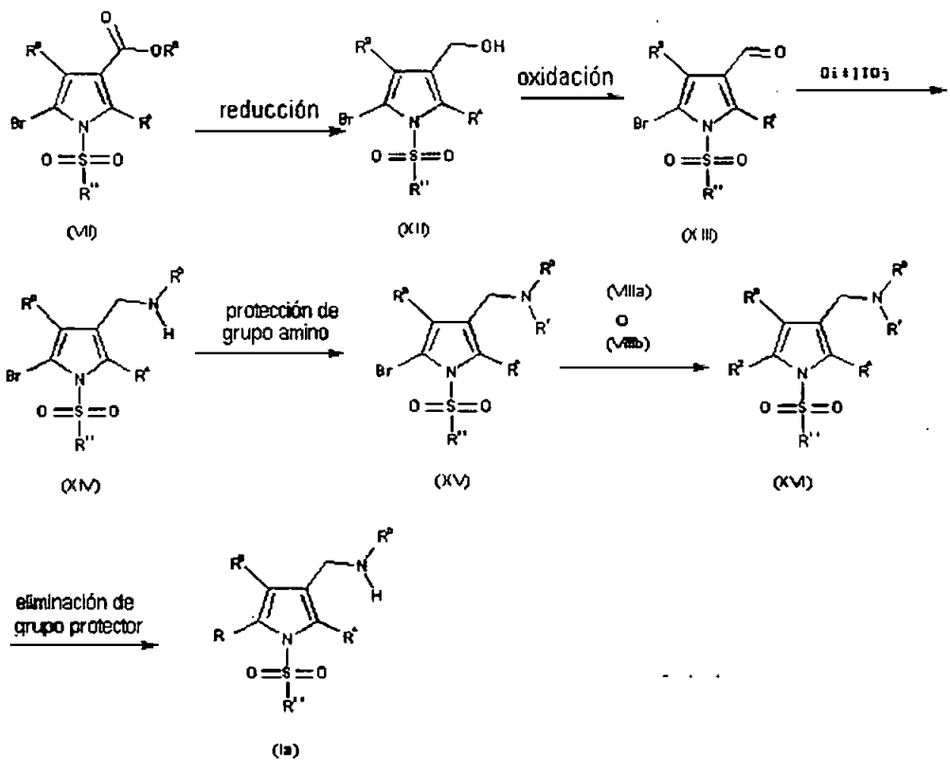
(IX).

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).

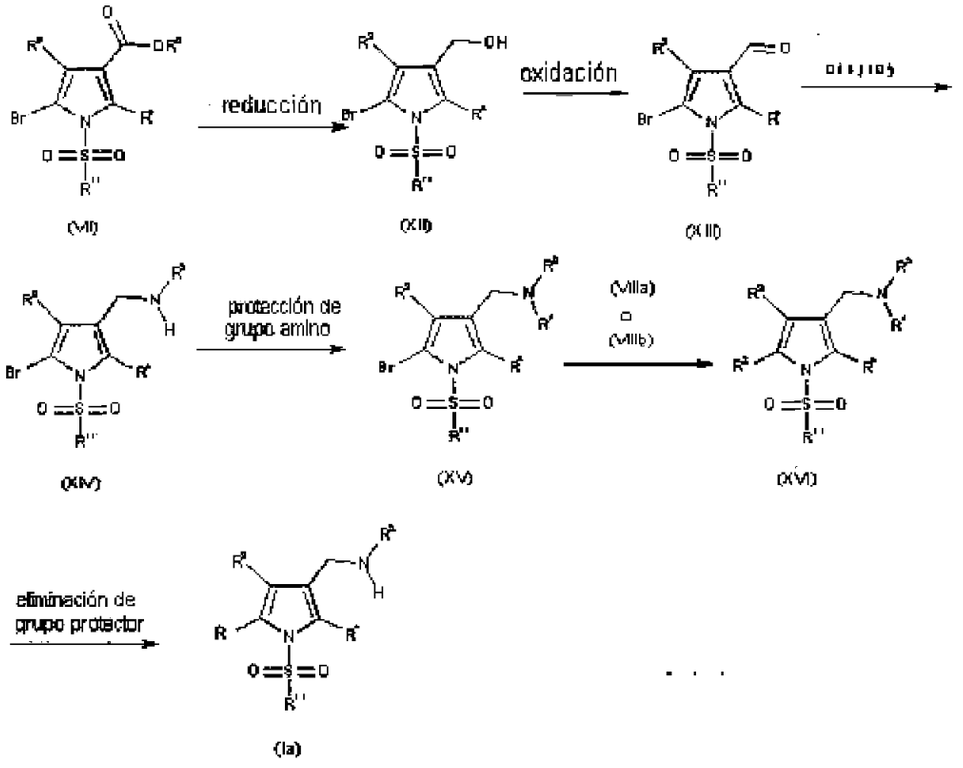
El compuesto (XXIII) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido a

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.



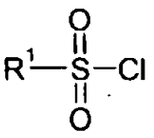
El compuesto (XXIV) (cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad) puede ser producido de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en J. Org. Chem., vol. 55, p. 6317 (1990) y similares o un método análogo.

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

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

Ejemplo de referencia 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 amoniaco 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

360

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

562

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 ($CDCl_3$)δ: 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 ($CDCl_3$)δ: 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

390

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,

ml).

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).

373

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

Ejemplo de referencia 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 célite 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-

384

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

Ejemplo de referencia 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-carbaldehido (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%).

402

^{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-carbaldehido (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,

40c

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

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 ($CDCl_3$)δ: 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

A16

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 ($CDCl_3$)δ: 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

424

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

A26

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

A27

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

AB'

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).

440

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-3-il-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 (4-fluorofenil)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).

147

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 ($CDCl_3$)δ: 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

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 ($CDCl_3$)δ: 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 ($CDCl_3$)δ: 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-carbaldehido

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-3-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

A72

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).

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

481

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 silice (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).

491

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).

492

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 titulo (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-carbaldehido (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-3-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)δ: 2.47 (3H, t, J=5.5 Hz), 4.00 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.18-7.21 (1H, m),

7.63-7.81 (4H, m), 7.91-8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90-8.92 (1H, m), 9.48-9.57 (2H, m), 1H no detectado.

Ejemplo 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

514

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

95

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.

516

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)δ: 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.04-8.07 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 9.03 (2H, br).

Ejemplo 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)δ: 2.50-2.53 (6H, m), 3.97-3.99 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.38-7.44 (4H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.98 (2H, br), 1H no detectado.

Ejemplo 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 ($CDCl_3$)δ: 2.60 (3H, s), 3.98 (2H, brs), 6.57 (1H, brs), 7.00 (1H, brd, J=4.5 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.26-7.31 (2H, m), 7.70 (2H, brs), 8.61 (1H, brs), 8.73 (1H, brs),

519

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 titulo 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

527

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

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)δ: 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

boronidruro 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)δ: 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-3-il-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-3-il-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terbutilo (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-3-il-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_5)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.

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.

555

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)δ: 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-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, 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 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)δ: 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 ter-butilo (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

574

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)δ: 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

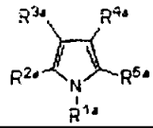
Fumarato de 4-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}tiofen-3-carbonitrilo

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



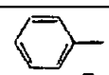
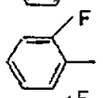
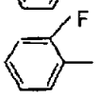
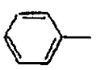
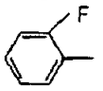
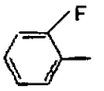
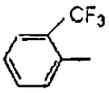
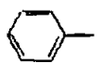
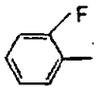
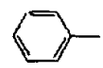
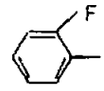
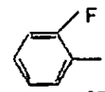
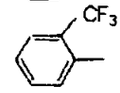
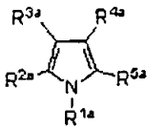
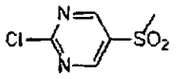
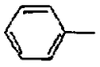
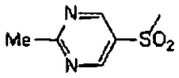
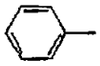
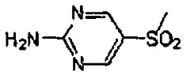
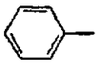
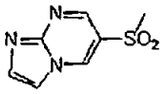
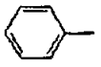
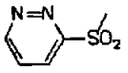
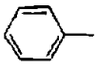
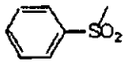
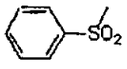
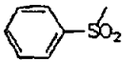
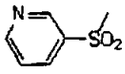
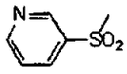
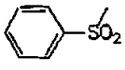
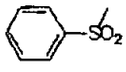
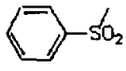
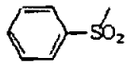
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
6	H		H	CO_2Et	Cl
7	H		H	CO_2Et	Cl
8	H		Me	CO_2Me	Cl
9	H		H	CO_2Et	H
10	H		H	CO_2Et	H
11	H		Me	CO_2Me	H
12	H		H	CO_2Et	H
13	H		H	CH_2OH	H
14	H		Me	CH_2OH	H
15	H		H	CHO	H
16	H		Me	CHO	H
17	H		H	CHO	H
18	H		H	CHO	H
19	H	H	H	CO_2Me	H
20	H	H	Me	CO_2Me	H
21	H	H	H	CO_2Et	Me
22	H	Br	H	CO_2Me	H

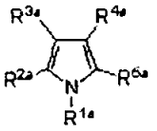
Tabla 2

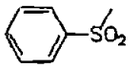
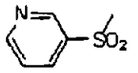
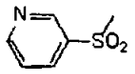
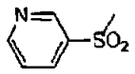
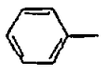
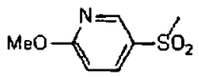
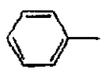
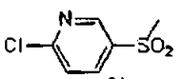
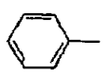
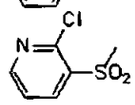
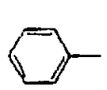
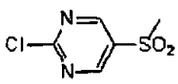
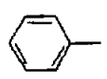
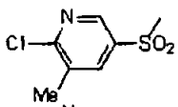
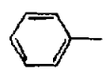
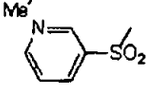
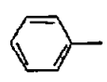
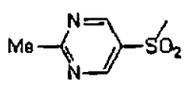
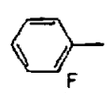
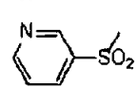
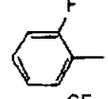
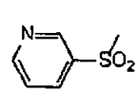
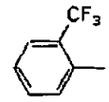
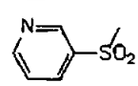
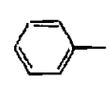
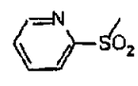
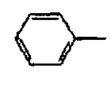


Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
23	H	Br	Me	CO_2Me	H
24	H	Br	H	CO_2Et	Me
36			H	CO_2Et	H
37			H	CO_2Et	H
38			H	CO_2Et	H
39			H	CO_2Et	H
40			H	CO_2Et	H
41		Br	H	CO_2Me	H
42		Br	Me	CO_2Me	H
43		H	H	CO_2Et	Me
44		Br	H	CO_2Et	Me
45			H	CO_2Et	Me
46		Br	H	CH_2OH	H
47		H	H	CH_2OH	Me
48		Br	H	CHO	H
49		Br	Me	CHO	H
50	H		Me	CHO	H

581

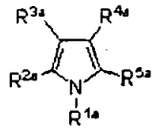
Tabla 3



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

582

Tabla 4



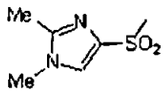
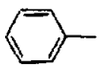
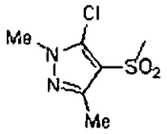
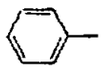
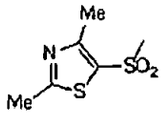
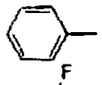
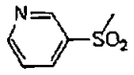
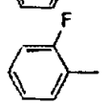
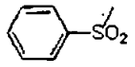
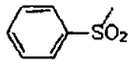
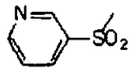
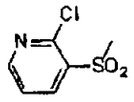
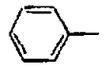
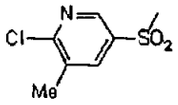
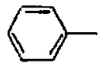
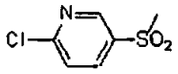
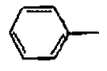
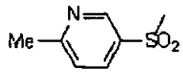
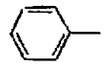
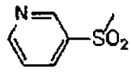
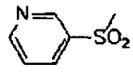
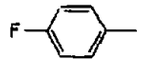
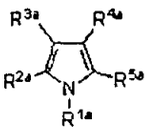
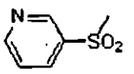
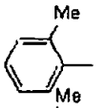
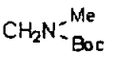
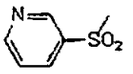
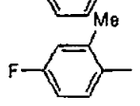
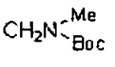
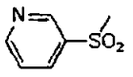
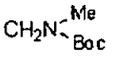
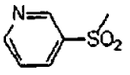
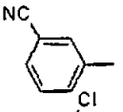
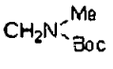
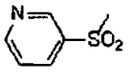
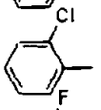
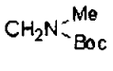
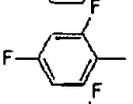
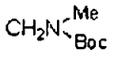
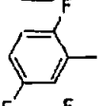
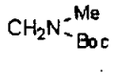
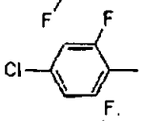
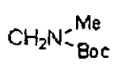
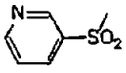
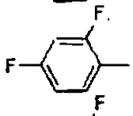
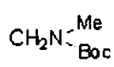
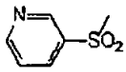
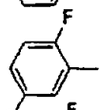
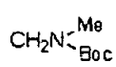
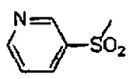
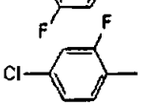
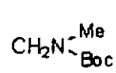
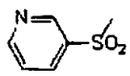
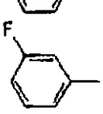
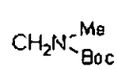
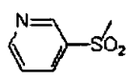
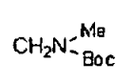
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
67			Me	CHO	H
68			Me	CHO	H
69			Me	CHO	H
70			Me	CHO	H
71		Br	H	CH_2NHMe	H
72		Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
73	H	Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
74		Br	H	$CH_2N(Me)Boc$	H
75			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
76			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
77			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
78			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
79			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
80			H	$CH_2N(Me)Boc$	H

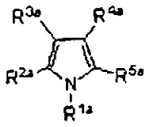
Tabla 5



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

584

Tabla 6



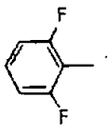
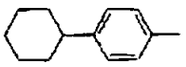
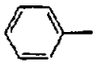
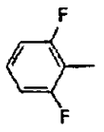
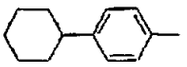
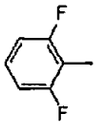
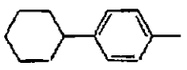
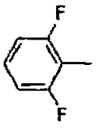
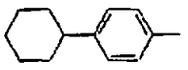
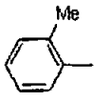
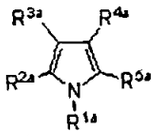
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
97	H		H	CO_2Et	Cl
98	H		H	CO_2Me	Cl
99	H		F	CO_2Me	Cl
100	H		H	CO_2Et	H
101	H		H	CO_2Me	H
102	H		F	CO_2Me	H
103	H		H	CH_2OH	H
104	H		H	CH_2OH	H
105	H		H	CHO	H
106	H		H	CHO	H
107	H	H	H	CHO	H
111	H		F	H	H
112	H	Br	H	CHO	H

Tabla 7



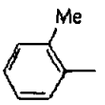
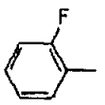
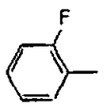
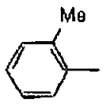
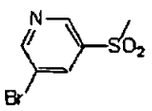
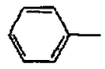
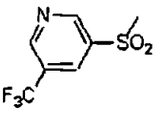
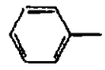
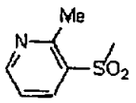
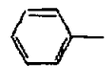
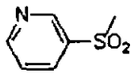
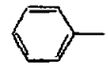
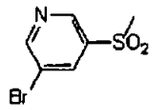
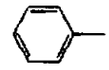
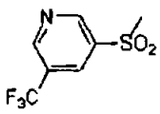
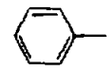
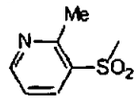
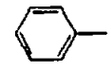
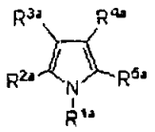
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
113	H		H	CHO	H
114	H		Cl	CHO	H
115	H		F	CHO	H
116	H		F	CHO	H
122			H	CO_2Et	H
123			H	CO_2Et	H
124			H	CO_2Et	H
125			F	CO_2Me	H
126			H	CHO	H
127			H	CHO	H
128			H	CHO	H

Tabla 8



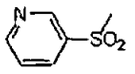
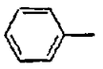
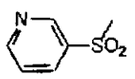
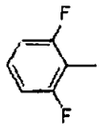
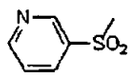
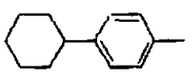
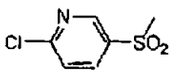
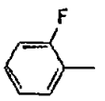
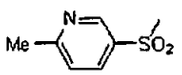
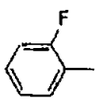
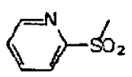
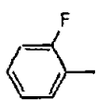
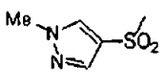
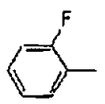
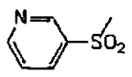
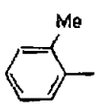
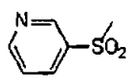
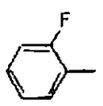
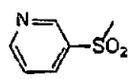
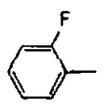
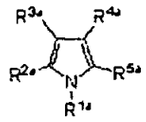
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
129			F	CHO	H
130			H	CHO	H
131			H	CHO	H
132			H	CHO	H
133			H	CHO	H
134			H	CHO	H
135			H	CHO	H
136			H	CHO	H
137			Cl	CHO	H
138			F	CHO	H

Tabla 9



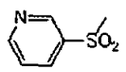
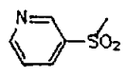
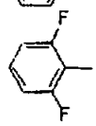
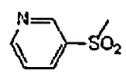
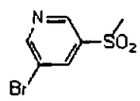
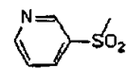
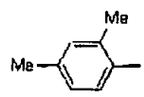
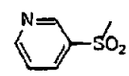
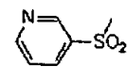
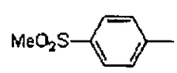
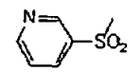
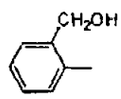
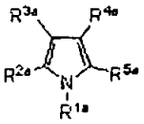
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
139			F	CHO	H
140			H	CHO	Cl
141			H	CHO	Cl
142			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
143			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
144			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
145			H	$CH_2N(Me)Boc$	H
146			H	$CH_2N(Me)Boc$	H

Tabla 10



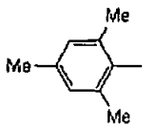
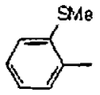
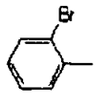
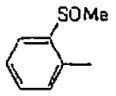
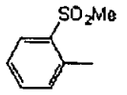
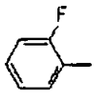
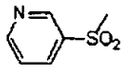
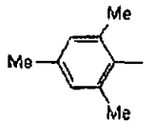
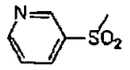
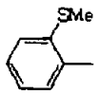
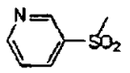
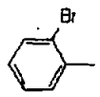
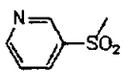
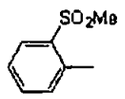
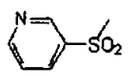
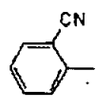
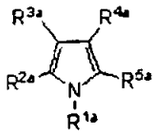
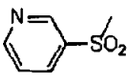
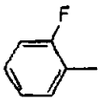
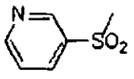
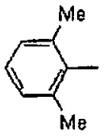
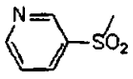
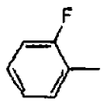
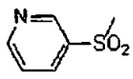
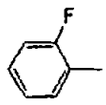
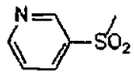
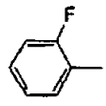
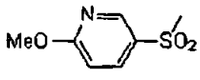
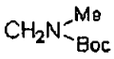
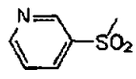
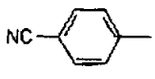
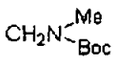
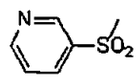
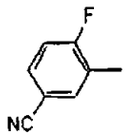
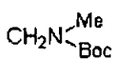
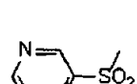
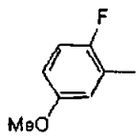
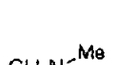
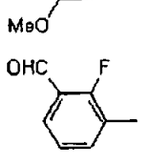
Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
147	H		H	CHO	H
148	H		H	CHO	H
149	H		H	CHO	H
150	H		H	CHO	H
151	H		H	CHO	H
152	H		I	CHO	H
153			H	CHO	H
154			H	CHO	H
155			H	CHO	H
156			H	CHO	H
157			H	CHO	H

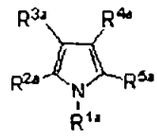
Tabla 11

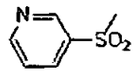
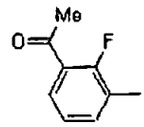
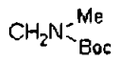
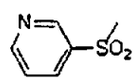
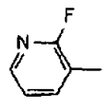
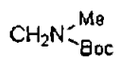
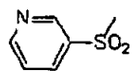
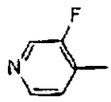
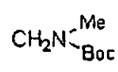
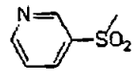
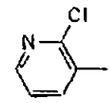
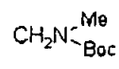
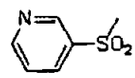
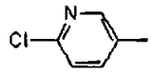
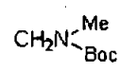
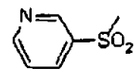
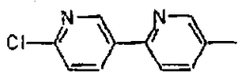
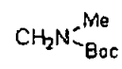
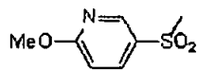
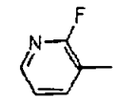
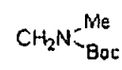
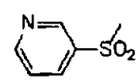
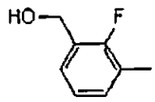
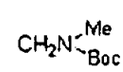
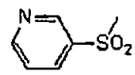
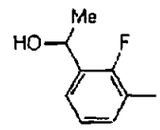
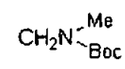
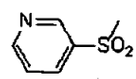
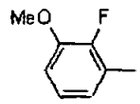
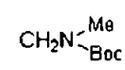
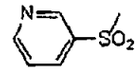
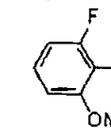
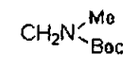


Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
158			I	CHO	H
159			H	CHO	H
160			H	CHO	Br
161			CN	CHO	H
162			H	CHO	CN
163		Br	H		H
164			H		H
165			H		H
166			H		H
167			H		H

590

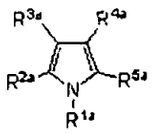
Tabla 12

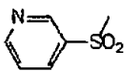
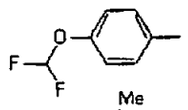
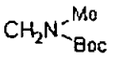
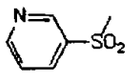
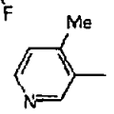
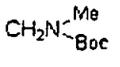
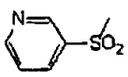
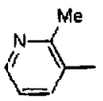
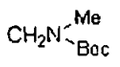
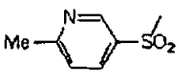
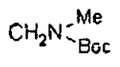
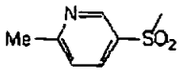
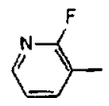
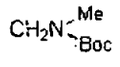
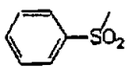
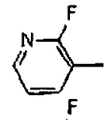
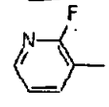
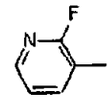
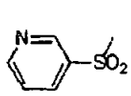
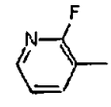
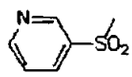
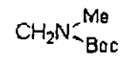
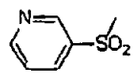
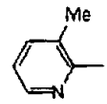
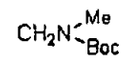


Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
168			H		H
169			H		H
170			H		H
171			H		H
172			H		H
173			H		H
174			H		H
175			H		H
176			H		H
177			H		H
178			H		H

591

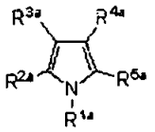
Tabla 13

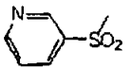
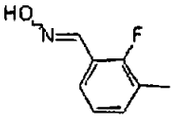
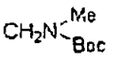
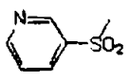
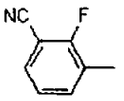
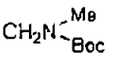
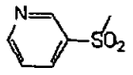
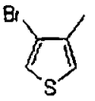
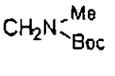
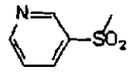
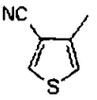
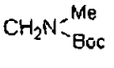


Ej. ref. N.º	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
180			H		H
181			H		H
183			H		H
187		Br	H		H
188			H		H
189			H	CHO	H
190	H		H	CHO	H
191	H		Cl	CHO	H
192			Cl	CHO	H
194			H		H
196			H		H

592

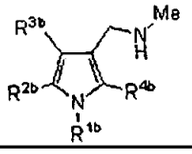
Tabla 14



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.

Tabla 15



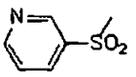
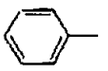
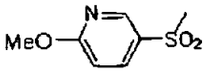
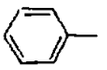
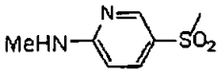
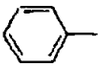
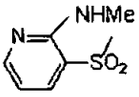
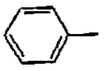
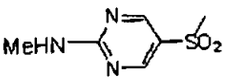
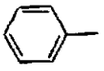
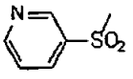
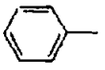
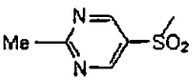
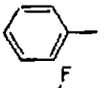
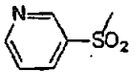
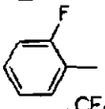
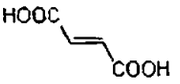
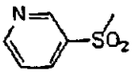
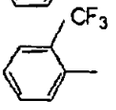
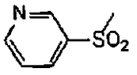
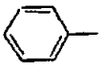
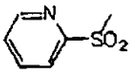
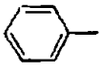
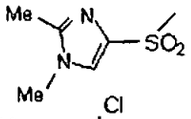
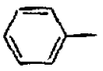
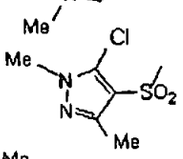
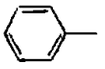
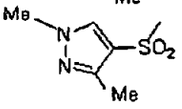
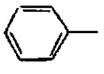
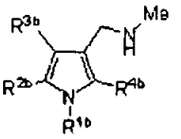
Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	Sal por adición
1			H	H	2HCl
2			H	H	HCl
3			H	H	2HCl
4			H	H	2HCl
5			H	H	HCl
6			H	Me	2HCl
7			H	H	2HCl
8			H	H	
9			H	H	2HCl
10			Me	H	2HCl
11			Me	H	HCl
12			Me	H	2HCl
13			Me	H	HCl
14			Me	H	HCl

Tabla 16



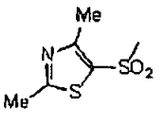
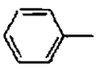
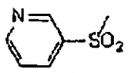
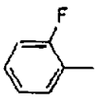
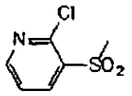
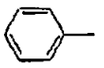
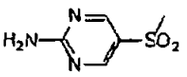
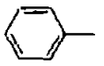
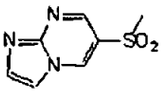
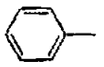
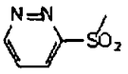
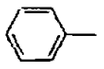
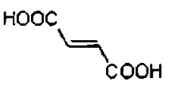
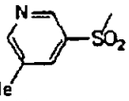
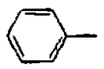
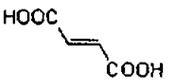
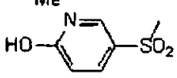
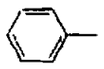
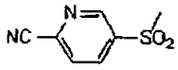
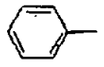
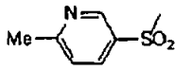
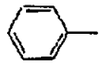
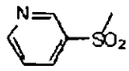
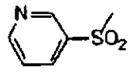
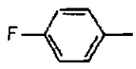
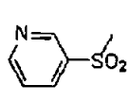
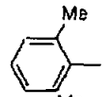
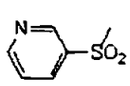
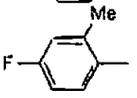
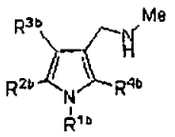
Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	Sal por adición
15			Me	H	CF_3COOH
16			Me	H	HCl
17			H	H	HCl
18			H	H	
19			H	H	2HCl
20			H	H	
21			H	H	
22			H	H	HCl
23			H	H	HCl
24			H	H	2HCl
25			H	H	HCl
26			H	H	2HCl
27			H	H	2HCl
28			H	H	2HCl

Tabla 17



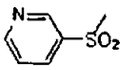
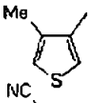
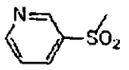
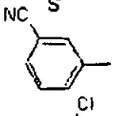
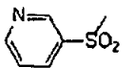
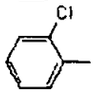
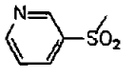
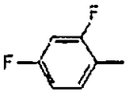
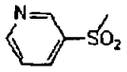
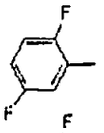
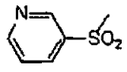
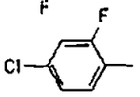
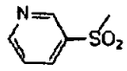
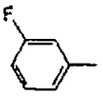
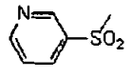
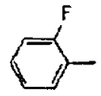
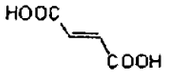
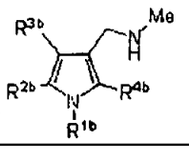
Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	Sal por adición
29			H	H	2HCl
30			H	H	HCl
31			H	H	2HCl
32			H	H	2HCl
33			H	H	HCl
34			H	H	2HCl
35			H	H	HCl
38			H	Me	

Tabla 18



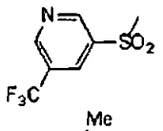
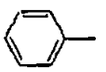
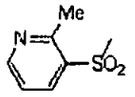
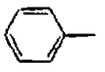
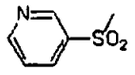
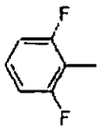
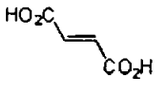
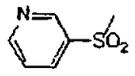
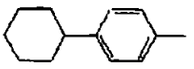
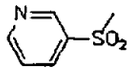
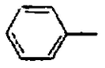
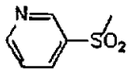
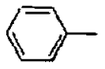
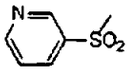
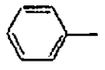
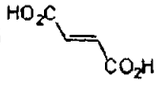
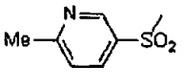
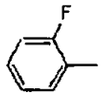
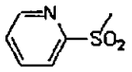
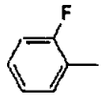
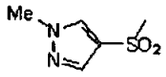
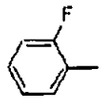
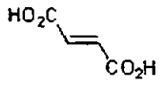
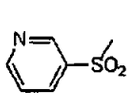
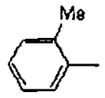
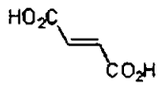
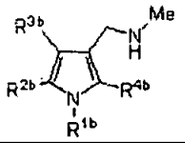
Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	Sal por adición
37			H	H	HCl
38			H	H	2HCl
39			H	H	
40			H	H	2HCl
41			F	H	2HCl
42			F	H	
43			F	H	0.5 
44			H	H	2HCl
45			H	H	HCl
46			H	H	
47			H	H	

Tabla 19



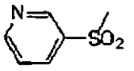
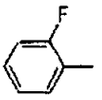
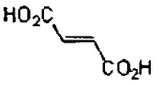
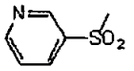
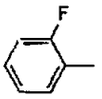
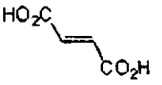
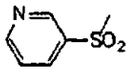
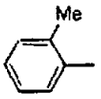
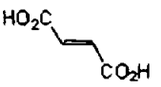
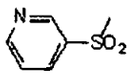
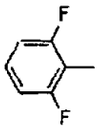
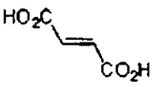
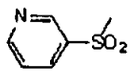
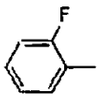
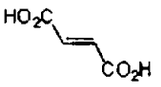
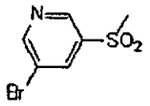
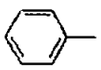
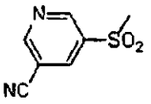
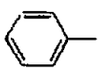
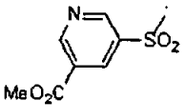
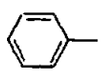
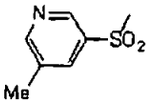
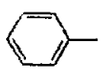
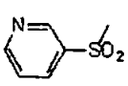
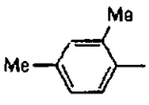
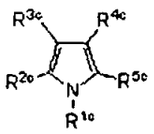
Ej. N.º	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	Sal por adición
48			Cl	H	
49			F	H	
50			F	H	
51			H	Cl	
52			H	Cl	
53			H	H	HCl
54			H	H	HCl
55			H	H	HCl
56			H	H	2HCl
57			H	H	HCl

Tabla 21



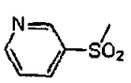
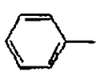
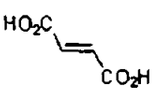
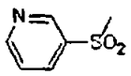
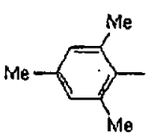
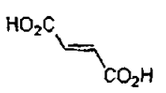
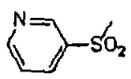
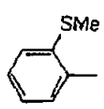
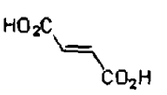
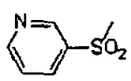
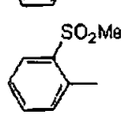
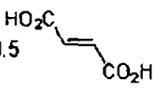
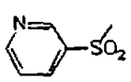
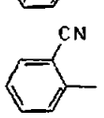
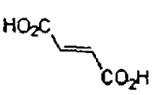
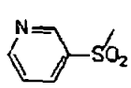
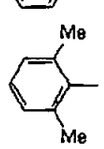
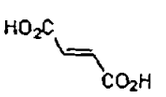
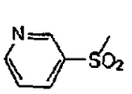
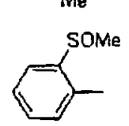
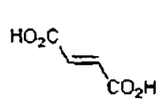
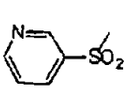
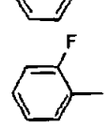
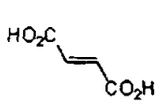
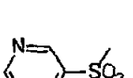
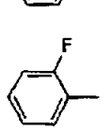
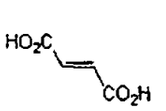
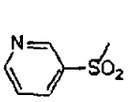
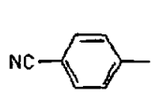
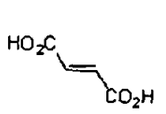
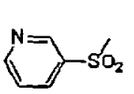
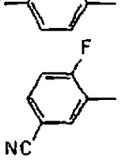
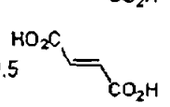
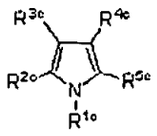
Ej. N.º	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	Sal por adición
61			H	CH_2NHMe	H	
62			H	CH_2NHMe	H	
63			H	CH_2NHMe	H	
64			H	CH_2NHMe	H	0.5 
65			H	CH_2NHMe	H	
66			H	CH_2NHMe	H	
67			H	CH_2NHMe	H	
68			CN	CH_2NHMe	H	
69			H	CH_2NHMe	CN	
70			H	CH_2NHMe	H	
71			H	CH_2NHMe	H	0.5 

Tabla 22



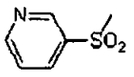
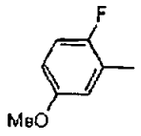
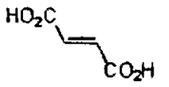
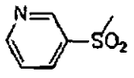
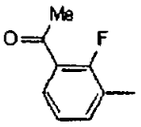
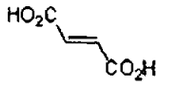
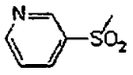
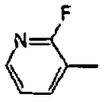
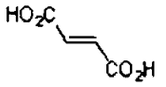
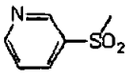
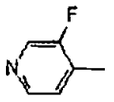
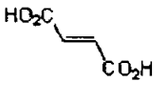
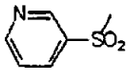
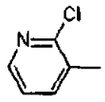
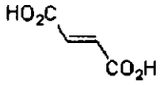
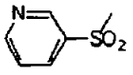
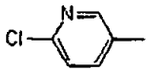
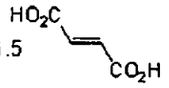
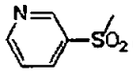
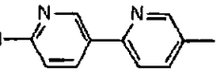
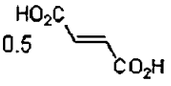
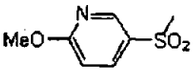
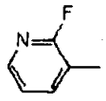
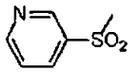
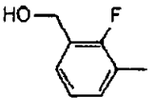
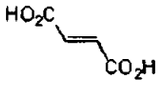
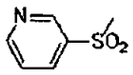
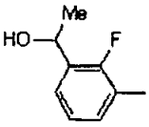
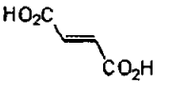
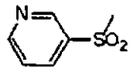
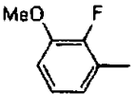
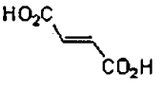
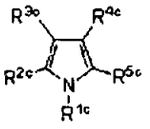
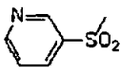
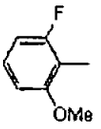
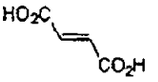
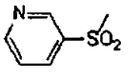
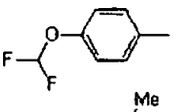
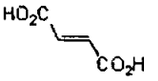
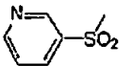
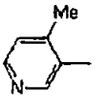
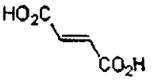
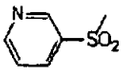
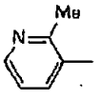
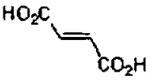
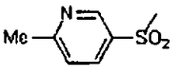
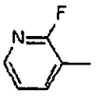
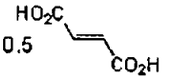
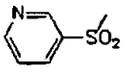
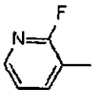
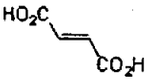
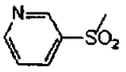
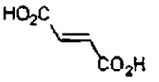
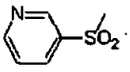
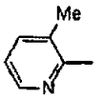
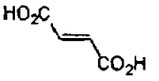
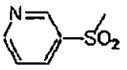
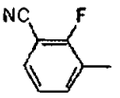
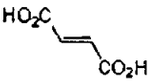
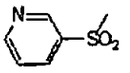
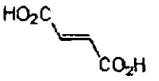
Ej. N.º	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	Sal por adición
72			H	CH_2NHMe	H	
73			H	CH_2NHMe	H	
74			H	CH_2NHMe	H	
75			H	CH_2NHMe	H	
76			H	CH_2NHMe	H	
77			H	CH_2NHMe	H 1.5	
78			H	CH_2NHMe	H 0.5	
79			H	CH_2NHMe	H	HCl
80			H	CH_2NHMe	H	
81			H	CH_2NHMe	H	
82			H	CH_2NHMe	H	

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	

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.

604

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 (2×10^4 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≥3, 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
7	34	76.5
8	22	87.9
29	41	71.5

32	8.9	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

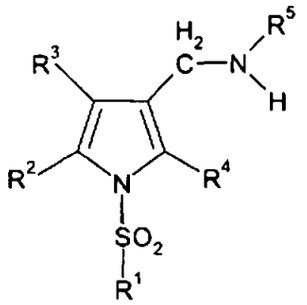
Dado que el compuesto (I) de la presente invención muestra un efecto inhibidor superior de la bomba de protones (con referencia a inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol, etc., se reivindica un enlace covalente con un residuo de cisteína de H+/K+-ATPasa y referente la actividad 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

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.

REIVINDICACIONES

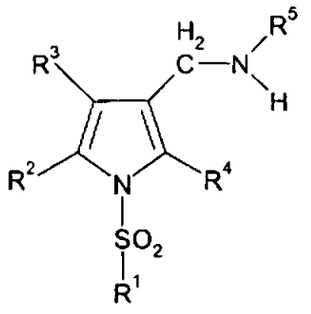
1.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(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,

gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

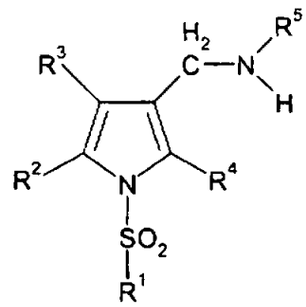
20.- Un método de tratamiento o prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis corrosiva, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico (GERD sintomático), dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT gástrico o hiperacidez gástrica; 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.

612

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.

RECEIVED with thanks JAN - 5. 2007 TAKASHIMA INT'L.O.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
09942		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/JP2006/317408	29/08/2006	30/08/2005

Applicant

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

1-HETEROCYCLYLSULFONYL, 2-AMINOMETHYL, 5-(HETERO-)ARYL SUBSTITUTED 1-H-PYRROLE DERIVATIVES AS ACID SECRETION INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/48 A61K31/40 A61P1/04 C07D401/04 C07D409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/103968 A (APONETICS AG [CH]; EBERLE MARTIN [CH]; OBRECHT DANIEL [CH]; ERMERT PHI) 2 December 2004 (2004-12-02) cited in the application examples	1-21
A	EP 0 259 085 A1 (PFIZER [US]) 9 March 1988 (1988-03-09) cited in the application examples	1-21
P,A	WO 2006/036024 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY [JP]; KAJINO MASAHIRO [JP]; HASUOKA ATSU) 6 April 2006 (2006-04-06) examples	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 December 2006	29/12/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/317408

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20, 21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

06

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2006/317408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004103968 A	02-12-2004	NONE		
EP 0259085 A1	09-03-1988	DE	3772301 D1	26-09-1991
		DK	451687 A	13-05-1988
		ES	2031514 T3	16-12-1992
		GR	3002596 T3	25-01-1993
		JP	1910156 C	09-03-1995
		JP	6033258 B	02-05-1994
		JP	63063678 A	22-03-1988
		PT	85604 A	01-09-1987
WO 2006036024 A	06-04-2006	NONE		

6F

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

21) N° de solicitud:

!2) Fecha de solicitud:

30) Prioridad

(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
2005-250356	30/08/2005	JP
2006-100626	31/03/2006	JP

(51) Int Cl: C07D 207/048

(71)Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

(72) Inventor(es) MASAHIRO KAJINO
Y OTROS

(74) Apoderado: EMILIO FERRERO

85) Fecha límite inicio fase nacional: 30/03/2008

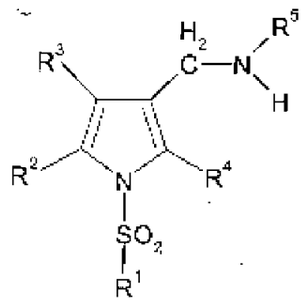
86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 29/08/2006
No. de solicitud PCT/JP2006/317408

(87) Publicación internacional
Fecha: 08/03/2007
N° publicación: *WO 2007/026915 A1*

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

Reivindicación(es):

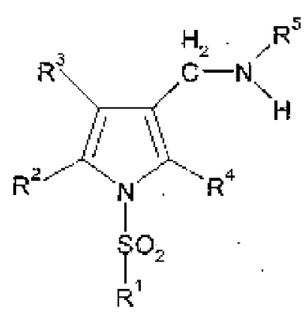
1.- Un compuesto representado por la fórmula (I):



(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.

61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,941
: MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-030504- -00000-0000

Fecha: 2008-03-27 17:41:00 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 619

***** C O N S I G N A C I O N *****

ANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127823	10/03/2008	30,194,000.00

***** C O N C E P T O *****

REMISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

ABLE : _____

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

14656 - 841 - 033-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-030504- -00000-0000

Fecha: 2008-03-27 17:41:00 Dep: 2020 NUEVACREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 619

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 621

020
ogotá D.C.,

octor(a)
ERRERO EMILIO
poderado(a) y/o Representante de
AKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED

SFERENCIA	Radicación No.	8 30504
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/317408
	Fecha inicio fase nacional	30/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5844
	Folios	1

eniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el xpediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en a Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en ateria de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia e Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de omunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

úmplase
ado en Bogotá DC, 08 ABR. 2008

LIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
efe de la división de Nuevas Creaciones

dpall