



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 044**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/34** (2006.01) **C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 409/10** (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01) **C07D 207/36** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01) **C07D 417/10** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01) **C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04809674 .7**

96 Fecha de presentación : **27.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1670757**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Derivados de pirrol y pirazol como potenciadores de los receptores de glutamato.**

30 Prioridad: **08.10.2003 EP 03380224**  
**20.01.2004 US 537794 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.07.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.07.2009**

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es: **Albaugh, Pamela, Ann;**  
**Domínguez-Manzanares, Esteban;**  
**Hong, Jian, Eric;**  
**Hornback, William, Joseph;**  
**Jiang, Delu;**  
**Ornstein, Paul, Leslie;**  
**Thompson, Michelle, Lee;**  
**Tromiczak, Eric, George;**  
**Wu, Zhipei;**  
**Zarrinmayeh, Hamideh;**  
**Zimmerman, Dennis, Michael;**  
**Castano Mansanet, Ana, María;**  
**Huffman, Larry, Gene y**  
**Miller, William, David**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrol y pirazol como potenciadores de los receptores de glutamato.

## 5 Antecedentes de la invención

El glutamato es el neurotransmisor de excitación principal del sistema nervioso central. Se han identificado tres subtipos de canales de iones de receptores de glutamato basándose en su sensibilidad a los activadores selectivos (agonistas) N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y el kainato.

Los receptores de AMPA median las respuestas celulares al glutamato mediante mecanismos directos e indirectos. Cuando se activan por medio del glutamato o el AMPA, los canales de iones receptores de AMPA permiten que los iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y los iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) atraviesen directamente el poro del canal. Además, los canales de iones receptores de AMPA pueden facilitar la activación de los receptores de NMDA mediante el inicio de la despolarización celular que libera el bloque de receptores de NMDA dependiente del ion de magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ).

Se han identificado y clonado múltiples subtipos de receptores de AMPA: GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, tal como desvelan Hollmann y Heinemann, Ann. Rev. Neurosci., 17, 31-108 (1994). Cada subunidad está constituida por una secuencia de aproximadamente 900 aminoácidos. Se cree que se organizan cuatro subunidades para formar un complejo tetramérico de canal de iones, estando las propiedades funcionales de este canal de iones muy probablemente determinadas por la composición de su subunidad.

Las corrientes del canal de iones activadas por el glutamato por medio de los receptores de AMPA son transitorias. El curso temporal de las corrientes se modifica por los estados refractarios causados durante la unión del glutamato, que se denomina desensibilización, y por la tasa de eliminación de glutamato del sitio de unión del canal de iones que da como resultado la desactivación. El influjo de iones a través de los receptores de AMPA puede potenciarse por medio de compuestos que previenen la desensibilización o bien por medio de compuestos que ralentizan las tasas de desactivación. Los compuestos que potencian el influjo de iones estimulado por el glutamato en los receptores de AMPA se conocen como moduladores alostéricos positivos de los receptores de AMPA o potenciadores de los receptores de AMPA. Uno de tales compuestos, que potencia selectivamente la función de receptor de AMPA, es la ciclotiazida. Dado que los receptores de AMPA desempeñan una función decisiva en la mediación de la transmisión de excitación rápida en el sistema nervioso central, las moléculas que potencian la función de receptor de AMPA tienen múltiples dianas terapéuticas.

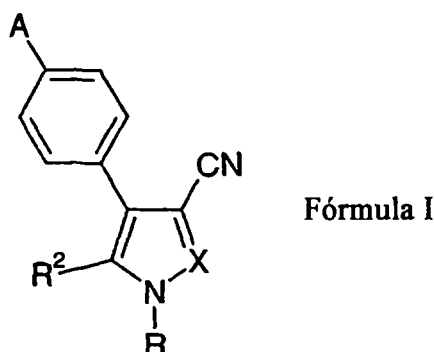
Se ha demostrado que los compuestos que potencian alostéricamente los receptores de AMPA mejoran la actividad sináptica *in vitro* e *in vivo*, como fue desvelado, por ejemplo, por I. Ito y col., J. Physiol., 424, 533-543 (1990) y por A. Copani y col., Journal of Neurochemistry, 58, 1199-1204 (1992). También se ha demostrado que tales compuestos mejoran el aprendizaje y la memoria en ratas, monos y seres humanos, y son objeto de revisión por parte de Gouliav y Senning, Brain Research Reviews, 19, 180-222 (1994).

La publicación WO 98/33496 de la Solicitud de Patente Internacional publicada el 6 de agosto de 1998 desvela ciertos derivados de sulfonamida que son útiles, por ejemplo, para tratar trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la edad, deterioro de la memoria inducido por la edad, la disquinesia tardía, el corea de Huntington, la mioclonía, la enfermedad de Parkinson, la inversión de estados inducidos por las drogas (tales como la cocaína, las anfetaminas y los estados inducidos por el alcohol), la depresión, el trastorno de falta de atención, el trastorno de hiperactividad con falta de atención, la psicosis, las deficiencias cognitivas asociadas con la psicosis, y la psicosis inducida por drogas. P. L. Ornstein y col., J. Med. Chem., 43, 4354 (2000) desvelan además a las biarilpropilsulfonamidas, que son potenciadores potentes de los receptores de AMPA. Además, X. Li y col., Neuropharmacology, 40, 1028 (2001) desvelan las acciones de tipo antidepresivo de los potenciadores de los receptores de AMPA. D. D. Schoepp y col. y Tizzano y col., Society for Neuroscience Abstracts, 26 (1-2), 528.19 y 528.20, 30th Annual Meeting, Nueva Orleans (4-9 de noviembre de 2000), desvelan un potenciador de los receptores de AMPA activo por vía oral que potencia el rendimiento del aprendizaje espacial y de la memoria en las ratas, y que invierte tanto el déficit del aprendizaje y de la memoria inducidos farmacológicamente como el asociado con la edad en las ratas.

Además, la Patente de Estados Unidos N° 5.776.954 divulga piridil pirroles sustituidos útiles como antagonistas del glucagón e inhibidores de la biosíntesis y acción de TNF- $\alpha$  y de IL-1. La Patente Europea N° 0 976 744 desvela derivados de amida, carbamato y urea que tienen actividad potenciadora de la función de receptor de glutamato. La Patente Europea N° 0 273 602 desvela 3-cianotiofenos sustituidos que son útiles como herbicidas. Además, Abdelhamid y Abed desvelan en Rev. Port. Quim. 27, 500 (1985) y Heterocycles, 24(1), 101 (1986) diversos 2-amino pirroles.

## Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



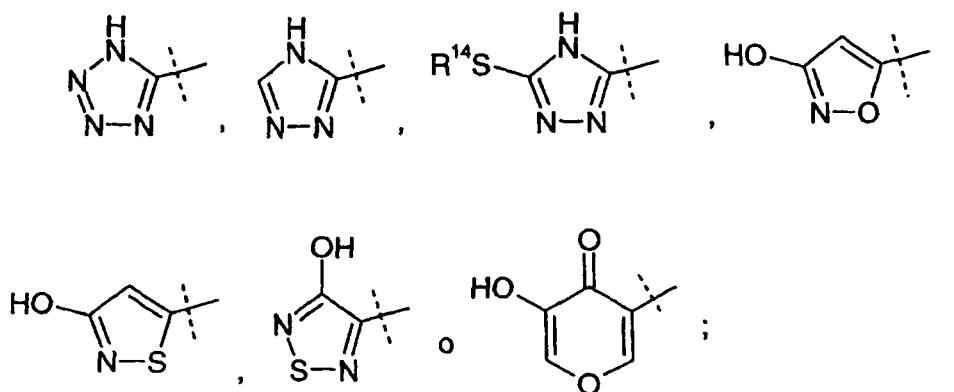
en la que

X representa N o CR<sup>1</sup>;

R representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, o -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4);

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF<sub>3</sub>, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -S alquilo (C1-4), -SO alquilo (C1-4), -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), -C(=O) alquilo (C1-3), NH<sub>2</sub>, -NH alquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]<sub>2</sub>, o -NH cicloalquilo (C4-7);

R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHR<sup>13</sup>, -C(=O)NHOH, -C(=O)NHCN, -SO<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>NH alquilo (C1-4), -C(=O)NHSO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), -PH(=O)(OH), -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH[alcoxi (C1-4)]<sub>2</sub>,



R<sup>4</sup> representa hidrógeno, OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>O alquilo (C1-4), F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NH alquilo (C1-4), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O) alquilo (C1-4), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub> alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O) alquilo (C1-4), -NH alquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]<sub>2</sub>, -SR<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, o SH;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno; F, Cl, -CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -alquilo (C1-4), o -alcoxi (C1-4);

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, o -C(=O) alquilo (C1-4);

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -CN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, o -C(=O) alquilo (C1-4);

R<sup>8a</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH alquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -S alquilo (C1-4), -NHCO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), o -C(=O) alquilo (C1-4);

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan cada uno independientemente -alquilo (C1-4),  $CF_3$ ,  $N[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-(CH_2)_3Cl$ , tienilo, fenilo,  $-CH_2$  fenilo, o  $-(CH_2)_2$  fenilo, en los que fenilo, según se usa en el sustituyente  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$ , está insustituido o sustituido con F, Cl, Br, -CN,  $CF_3$ , -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), o acetilo;

$R^{13}$  representa hidrógeno, -alquilo (C1-4),  $-CH_2CF_3$ , triazol, o tetrazol;

$R^{14}$  representa -alquilo (C1-4);

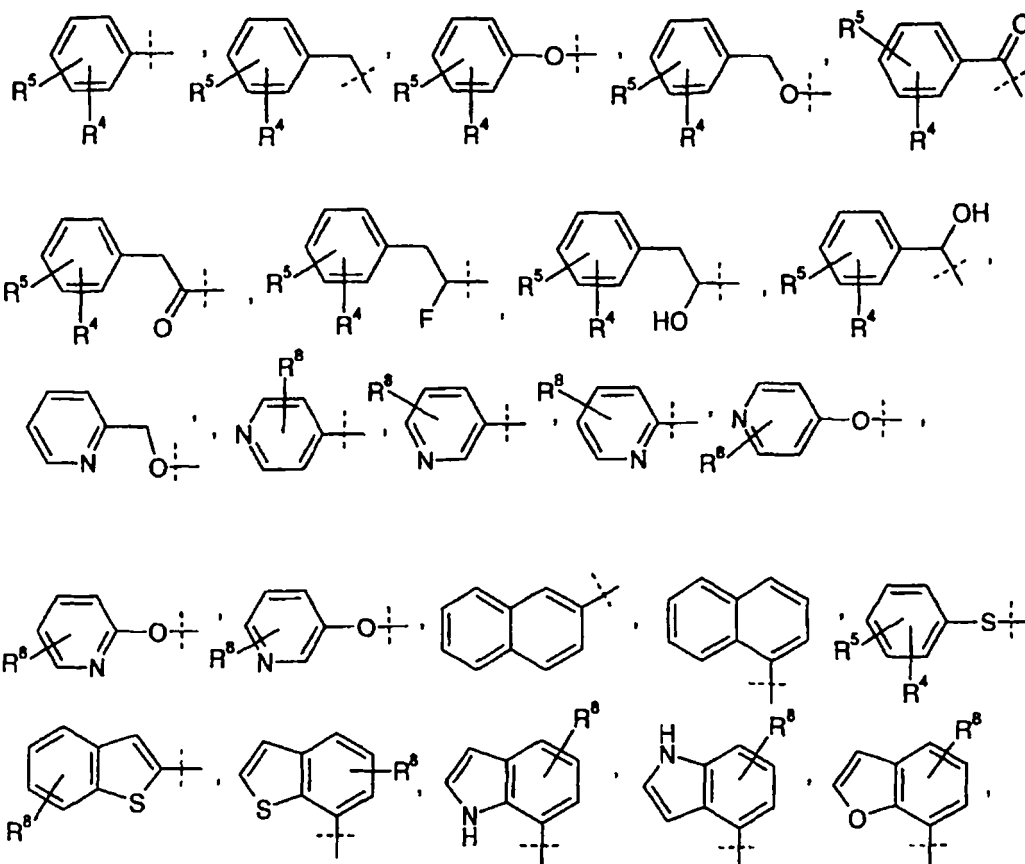
$R^{15}$  representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

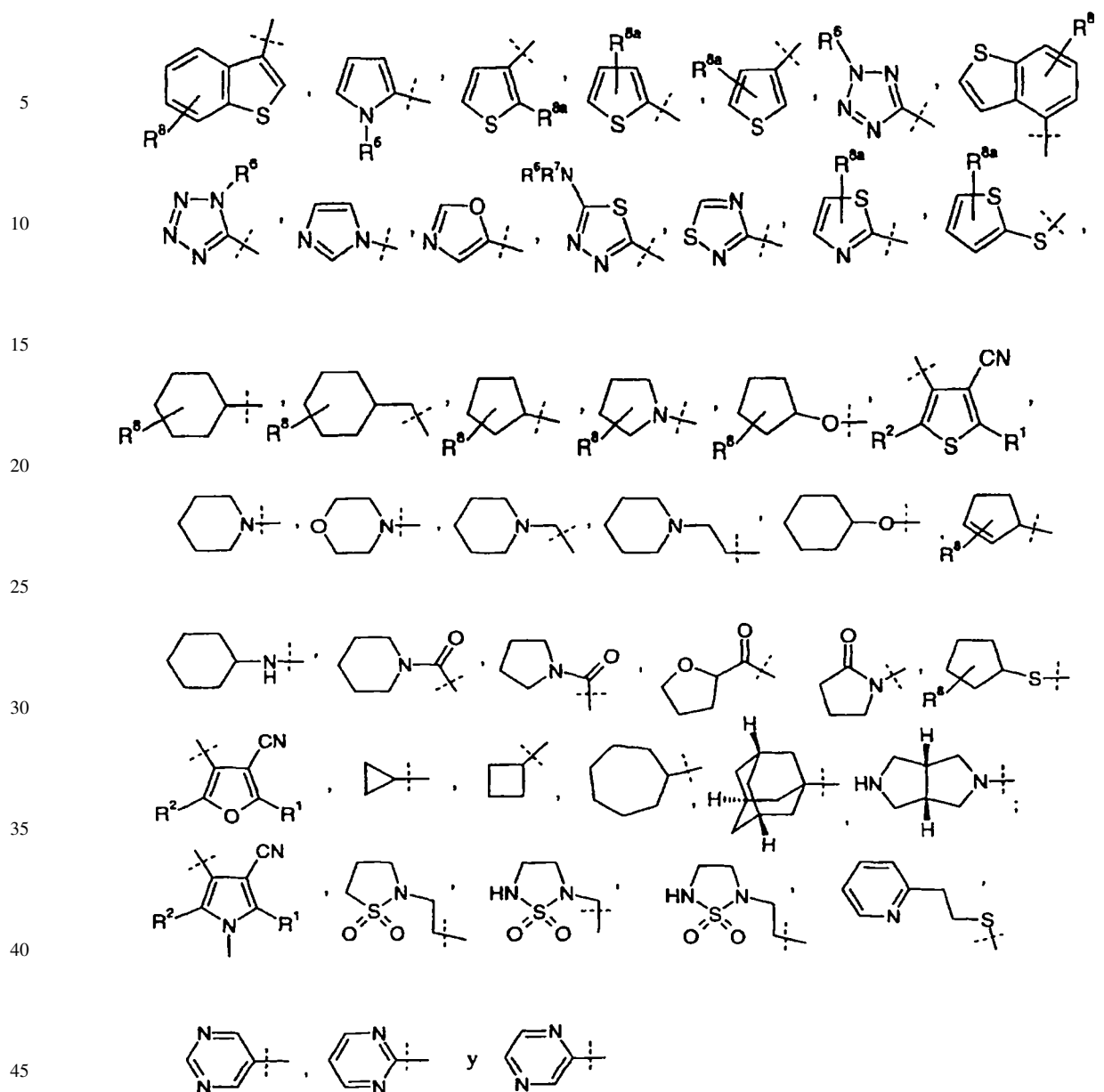
m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 1, 2, 3 ó 4;

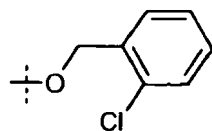
p representa 1 ó 2; y

A se selecciona del grupo constituido por -OH, Br, I,  $-(CH_2)_mCN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-O(CH_2)_nNH_2$ ,  $-O(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-NH(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-N(CH_3)(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-S(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4), -S alquilo (C1-4), -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alquenilo (C2-4), -alqueniloxi (C2-4),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$  alquilo (C1-4), -CHO,  $-C(=O)$  alquilo (C1-4),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$  alquilo (C1-6),  $-C(=O)NR^{15}$   $(CH_2)_m$  fenilo en el que fenilo está insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-NHSO_2$  alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4);  $-OSO_2CF_3$ ,  $-O(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_mNHSO_2R^{12}$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)_pNHSO_2R^{12}$ ,  $-(CH_2)_pCH(CH_3)NHSO_2R^{12}$ , -NH  $(CH_2)_m$  fenilo en el que fenilo está insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NH alquilo (C1-4),  $-N[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-C(=O)NH$  cicloalquilo (C3-6),  $-C(=O)NH(CH_2)_nN[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_nNH$  alquilo (C1-4),  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-O(CH_2)_nSR^{14}$ ,  $-O(CH_2)_nOR^{14}$ ,  $-(CH_2)_nNHR^{12}$ ,  $-(CH_2)_nNH$  cicloalquilo (C3-6),  $-(CH_2)_nN[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]_2$ ,





y sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que cuando R es metilo, R<sup>1</sup> es SCH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>H, A es diferente de 4-terc-butil-fenilo; y con la condición de que cuando R es metilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>H, A es diferente de 2,6-dimetilfenilo; y además con la condición de que cuando R es metilo, R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es -C(=O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, A es diferente de



Además, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la esquizofrenia, deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Parkinson o la depresión.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia, las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Parkinson o la depresión.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como productos farmacéuticos, en particular para tratar la esquizofrenia, las deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Parkinson o la depresión.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un segundo componente que es un antipsicótico.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un segundo componente que es un antidepresivo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un segundo componente que es un fármaco útil para tratar un trastorno cognitivo.

### Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, el término “potenciar la función de receptor de glutamato” se refiere a cualquier aumento de la capacidad de respuesta de los receptores de glutamato, por ejemplo de los receptores de AMPA, al glutamato o a un agonista, e incluye, pero no se limita a la inhibición de la desensibilización o desactivación rápida de los receptores de AMPA al glutamato.

Puede tratarse o prevenirse una amplia diversidad de afecciones con los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables mediante su acción como potenciadores de la función de receptor de glutamato. Tales afecciones incluyen las asociadas con la hipofunción del glutamato, tales como los trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo los trastornos cognitivos y los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer; la demencia de tipo Alzheimer, las demencias relacionadas con la edad; el deterioro de la memoria inducido por la edad; las deficiencias cognitivas por el autismo, el síndrome de Down y otros trastornos del sistema nervioso central con inicio en la niñez, deficiencias cognitivas como resultado de una terapia electroconvulsiva, trastornos del movimiento tales como la disquinesia tardía, el corea de Huntington, la mioclonía, la distonía, la espasticidad, la enfermedad de Parkinson; la inversión de estados inducidos por las drogas (tales como la cocaína, las anfetaminas y los estados inducidos por el alcohol); la depresión, incluidos el trastorno de depresión mayor y la depresión resistente al tratamiento; el trastorno de falta de atención; el trastorno de hiperactividad con falta de atención; las psicosis tal como la esquizofrenia, las deficiencias cognitivas asociadas con la psicosis tales como la esquizofrenia, la psicosis inducida por drogas, el ictus y la disfunción sexual. Los compuestos de la Fórmula I también pueden resultar útiles para mejorar la memoria (tanto la de corto plazo como la de largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I para uso en el tratamiento de cada una de estas afecciones.

Cualquier persona con conocimientos normales en la técnica comprende que la cognición incluye diversos “dominios”. Estos dominios incluyen la memoria de corto plazo, la memoria de largo plazo, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la atención. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término “trastorno cognitivo” abarca cualquier trastorno caracterizado por un déficit en uno o más de los dominios cognitivos, incluidos pero no limitados a la memoria de corto plazo, la memoria de largo plazo, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la atención. Se entiende además que el término “trastorno cognitivo” incluye, pero no se limita a los siguientes trastornos específicos: el declive cognitivo relacionado con la edad, el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la demencia de tipo Alzheimer, la demencia de Parkinson, la demencia de Lewy Body, la demencia persistente inducida por sustancias, la demencia persistente inducida por el alcohol, el deterioro cognitivo inducido por el alcohol, la demencia inducida por el SIDA, los trastornos del aprendizaje, las deficiencias cognitivas como resultado de una operación quirúrgica de bypass e injerto cardíacos, el ictus, la isquemia cerebral, los traumatismos de la médula espinal, traumatismos en la cabeza, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, las lesiones neuronales por hipoglucemia, la demencia vascular, la demencia multiinfarto, las deficiencias cognitivas asociadas con la esclerosis lateral amiotrófica, y las deficiencias cognitivas asociadas con la esclerosis múltiple.

La cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluidos los descritos en el DSM-IV y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo” incluye, pero no se limita a, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los antagonistas de receptores de NMDA, los antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>, los agonistas M<sub>1</sub>, los inhibidores de la recaptación de la serotonina, los inhibidores de la recap-

tación de la norepinefrina, los inhibidores combinados de la recaptación de serotonina-norepinefrina, los inhibidores de la monoamina oxidasa, los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, los antidepresivos tricíclicos y los potenciadores de receptores de AMPA. Más específicamente, el término “un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo” incluye, pero no se limita a los siguientes compuestos que son bien conocidos y están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica: donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, fenserina, fisostigmina, xanome-  
 5 lina, CX516, milamelina, aniracetam, piracetam, oxiracetam, suritazol, fluoxetina, sertralina, citalopram, duloxetina, atomoxetina, venlafaxina, milnacipran, fluvoxamina, paroxetina, bupropion, reboxetina, imipramina y rolipram.

La presente invención incluye los solvatos de los compuestos de la Fórmula I, tales como los solvatos de DMF y  
 10 DMSO. Además, la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la Fórmula I. Un compuesto de esta invención puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y funcionar por consiguiente con cualquiera de una serie de bases orgánicas e inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de las Fórmulas anteriores que sean sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas por la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Tales sales se conocen como sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales incluyen las sales farma-  
 20 céuticamente aceptables presentadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que son conocidas por el experto en la técnica. Los ácidos comúnmente utilizados para formar sales de adición de ácidos son los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y los ácidos orgánicos tales como el ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisul-  
 25 fato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprato, caprilato, acrilato, ascorbato, formato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutira-to, caproato, heptanoato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, cinnamato, hipurato, ni-trato, ftalato, teraftalato, butin-1,4-dioato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,6-dioato, benzoa-to, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, naftalen-2-  
 30 benzoato, ftalato, p-toluensulfonato, p-bromobencensulfonato, p-clorobencensulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, trifluoroacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, bencensulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1-naftalensulfonato, 2-naftalensulfonato, 1,5-naftalendisulfonato, mandelato, tartarato, y similares. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-  
 35 bles de preferencia son las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y las formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico, el ácido oxálico y el ácido metanosulfónico. La sal HCl es la de más preferencia.

Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases orgánicas o de bases inorgánicas, tales como los hidróxidos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Tales bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por consiguiente el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, dietilamina, dietanolamina, y similares. Las formas de sales de potasio, sodio, calcio, dietilamina y dietanolamina son particularmente de preferencia.

Debe reconocerse que el contraíón particular que forma una parte de cualquiera de las sales de esta invención no es usualmente de naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no contribuya con cualidades indeseables a la sal como un todo. Se entiende además que las anteriores sales pueden formar hidratos, solvatos, o pueden existir en una forma sustancialmente anhidra.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “profármaco” se refiere a compuestos que son precursores de fármacos, que tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico. Por ejemplo, por medio de acción enzimática o al llevar un profármaco al pH fisiológico, se convierte en la forma deseada del fármaco *in vivo* por escisión enzimática y/o química de un éster para proporcionar el fármaco del ácido carboxílico correspondiente.

Los expertos en la técnica conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados profármacos, véase Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); D. Fleisher, y col., Advanced Drug Delivery Reviews, 19, 115, (1996); H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y N. Kakeya, y col., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Son ejemplos de profármacos de la Fórmula I los que forman *in vivo* ésteres o amidas que pueden escindirse. Un éster o una amida que puede escindirse *in vivo* es, por ejemplo, un éster o una amida que se escinde en el cuerpo de un ser humano o animal para producir el ácido original de la Fórmula Ia. Los restos amida y éster pueden incorpo-  
 65 rar otros grupos funcionales incluidos, pero no limitados a las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Los grupos hidroxí libres pueden derivatizarse usando grupos incluidos, pero no limitados a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se resume en D. Fleisher, R. Bong, B. H. Stewart, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19, 115. También se incluyen los profármacos de carbamato de grupos hi-

droxi y amino, ya que son profármacos de carbonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se incluyen la derivatización de los grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un alquiléster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen pero no se limitan a funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente. Los profármacos de este tipo están descritos en R. P. Robinson y col., J. Medicinal Chemistry (1996) 39, 10.

Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares que no pueden superponerse una con la otra. El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término “diastereómeros” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, en el presente documento se denominan “epímeros” a dos diastereómeros que tienen una configuración diferente sólo en un centro quiral. Los términos “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

El término “enriquecimiento enantiomérico” según se usa en el presente documento se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico alcanzado es el concepto de exceso enantiomérico, o “ee”, que se halla usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que  $E^1$  es la cantidad del primer enantiómero y  $E^2$  es la cantidad del segundo enantiómero. Por consiguiente, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 50:30, el ee con respecto al primer enantiómero es 25%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%. Resulta de preferencia un ee mayor al 90%, de más preferencia un ee mayor al 95% y especialmente de mayor preferencia un ee mayor al 99%. Un experto en la técnica determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como la cromatografía gaseosa o líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral y el eluyente adecuados, y las condiciones necesarias para llevar a cabo la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Además, un experto en la técnica puede preparar los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los descritos por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley y Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen las técnicas de recristalización y la cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se presentan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como también como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos tales racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del ámbito de la presente invención.

Los términos “R” y “S” se usan en el presente documento como se usan comúnmente en química orgánica para referirse a la configuración específica de un centro quiral. El término “R” (*rectus* o derecho) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación horaria de prioridades de grupos (superior hacia segundo inferior) cuando se considera a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad inferior. El término “S” (*sinister* o izquierdo) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación antihoraria de prioridades de grupos (superior hacia segundo inferior) cuando se considera a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad inferior. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). En “Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”, (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974), páginas 103-120, puede encontrarse una lista parcial de prioridades y un análisis de estereoquímica.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente puro” se refiere a la forma cristalina pura del compuesto que comprende aproximadamente más del 95% de la forma cristalina deseada, y de preferencia, aproximadamente más del 98% de la forma cristalina deseada.

Tal como se usa en el presente documento,  $R^a$  representa -alquilo (C1-4) o -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4).

Tal como se usa en el presente documento, los términos “Halo”, “Haluro” o “Hal” se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a menos que se especifique de otra manera en el presente documento.

## ES 2 324 044 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término “Me” se refiere a un grupo metilo, el término “Et” se refiere a un grupo etilo, el término “Pr” se refiere a un grupo propilo, el término “iPr” se refiere a un grupo isopropilo y el término “Ph” se refiere a un grupo fenilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “-alquilo (C1-6)” se refiere a una cadena alifática saturada de 1 a 6 átomos de carbono, monovalente, lineal o ramificada, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo y hexilo. El término “-alquilo (C1-6)” incluye dentro de su definición los términos “-alquilo (C1-4)” y “-alquilo (C1-3)”.

10 Tal como se usa en el presente documento, “-alcoxi (C1-6)” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos -alcoxi (C1-6) típicos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y similares. El término “-alcoxi (C1-6)” incluye dentro de su definición al término “-alcoxi (C1-4)”.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “-alqueno (C2-4)” se refiere a una cadena alifática insaturada, monovalente, lineal o ramificada que tiene desde dos hasta cuatro átomos de carbono. Los grupos alqueno (C2-4) típicos incluyen el etenilo (también conocido como vinilo), 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, y similares.

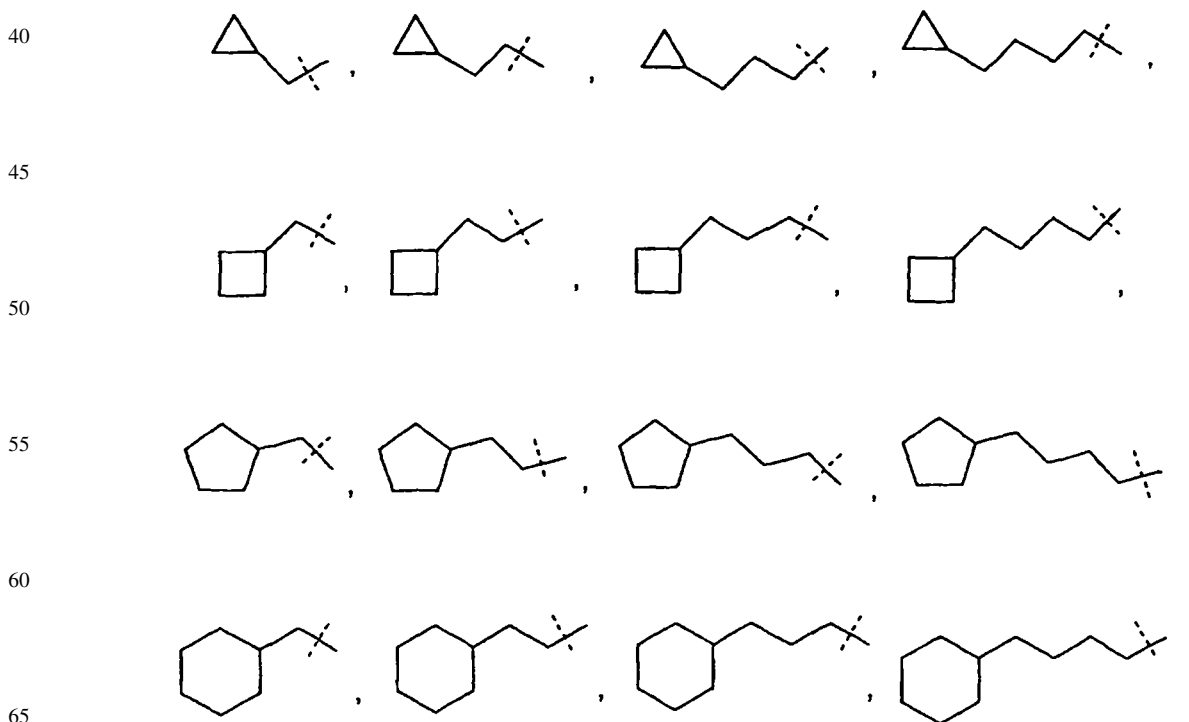
20 Tal como se usa en el presente documento, el término “-alqueno (C2-4)” se refiere a una cadena alifática insaturada, monovalente, lineal o ramificada que tiene desde dos hasta cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos -alqueno (C2-4) típicos incluyen el etenilo, 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, y similares.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “-cicloalquilo (C3-6)” se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo saturada que contiene desde tres hasta seis átomos de carbono. Los grupos -cicloalquilo (C3-6) típicos incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “-cicloalquilo (C4-7)” se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo saturada que contiene desde cuatro hasta siete átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo (C4-7) típicos incluyen el ciclobutilo, coclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

35 Tal como se usa en el presente documento, los términos “arilo” o “Ar” se refieren a un grupo carbocíclico o heterocíclico que puede contener uno o más anillos fenilo condensados o no condensados e incluyen, por ejemplo, fenilo, bifenilo, 1- ó 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

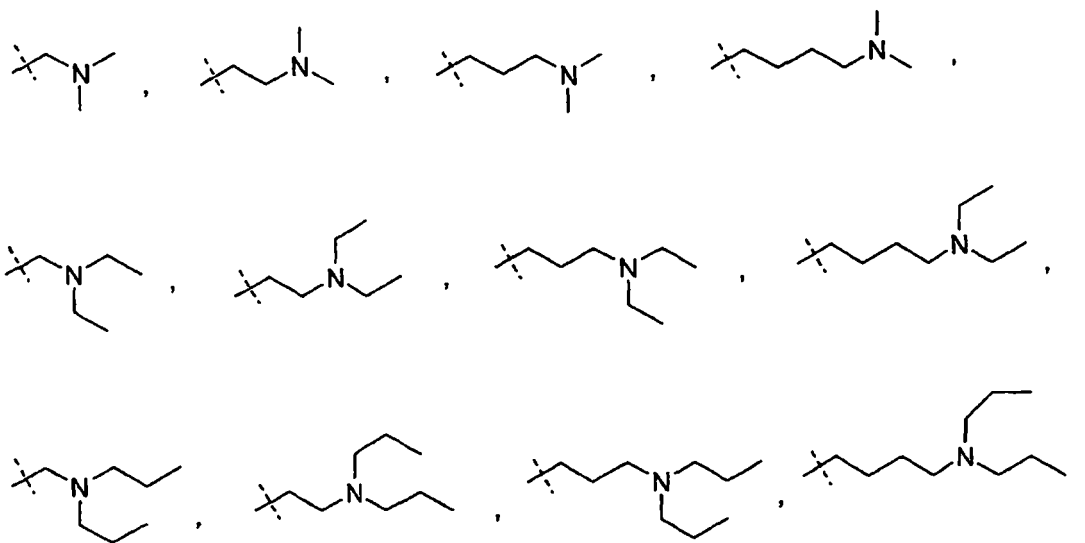
Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C1-6) cicloalquilo (C3-6)” incluye los siguientes:



y similares.

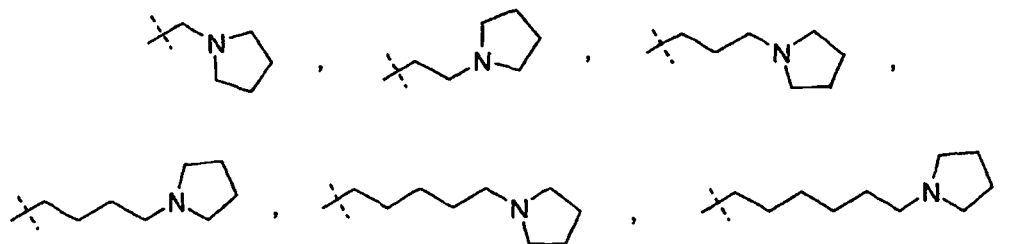
## ES 2 324 044 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C1-6)-N,N-dialquilamina (C1-C6)” incluye los siguientes:



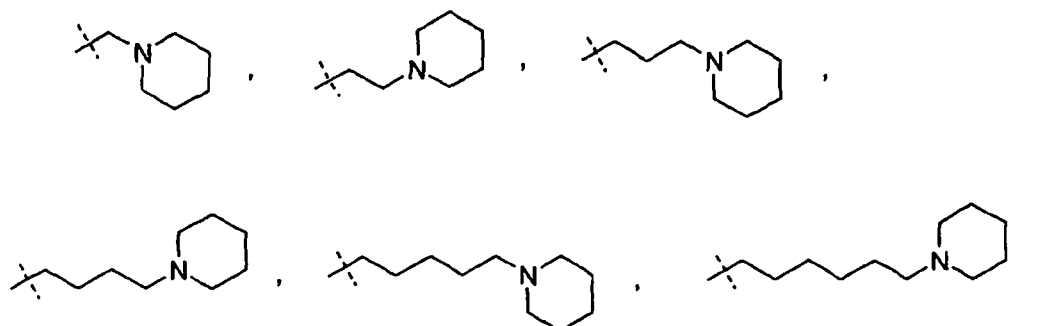
y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C1-6)-pirrolidina” incluye los siguientes:



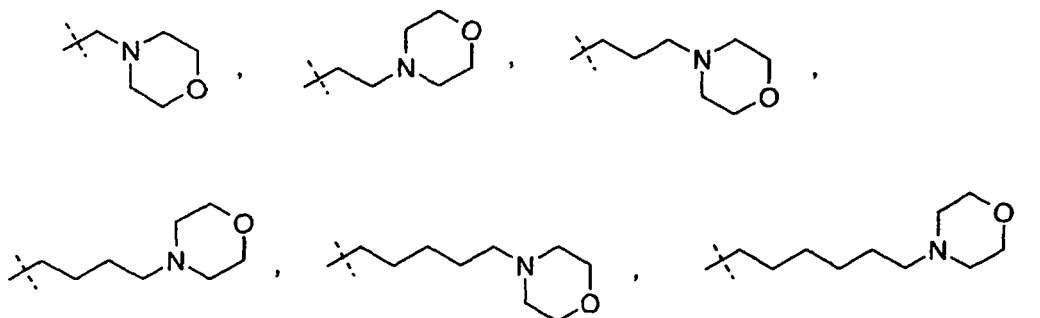
y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C1-6)-piperidina” incluye los siguientes:



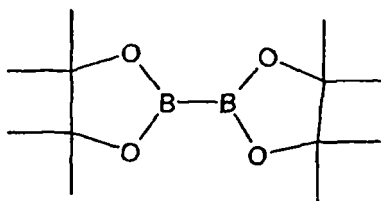
y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquil (C1-6)-morfolina” incluye los siguientes:

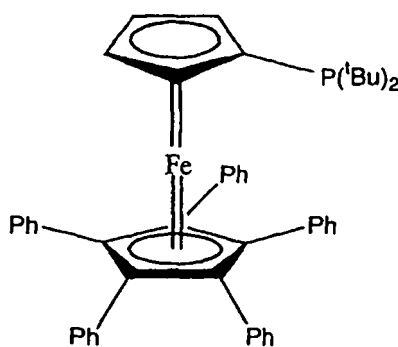


y similares.

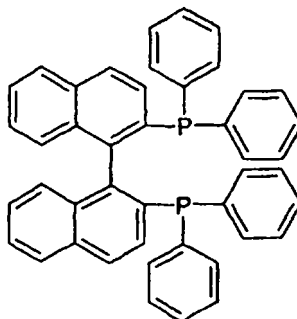
Tal como se usa en el presente documento, el término “bis(pinacolato)diboro” se refiere a la siguiente estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el término “Ligando de Hartwig” se refiere al siguiente compuesto:

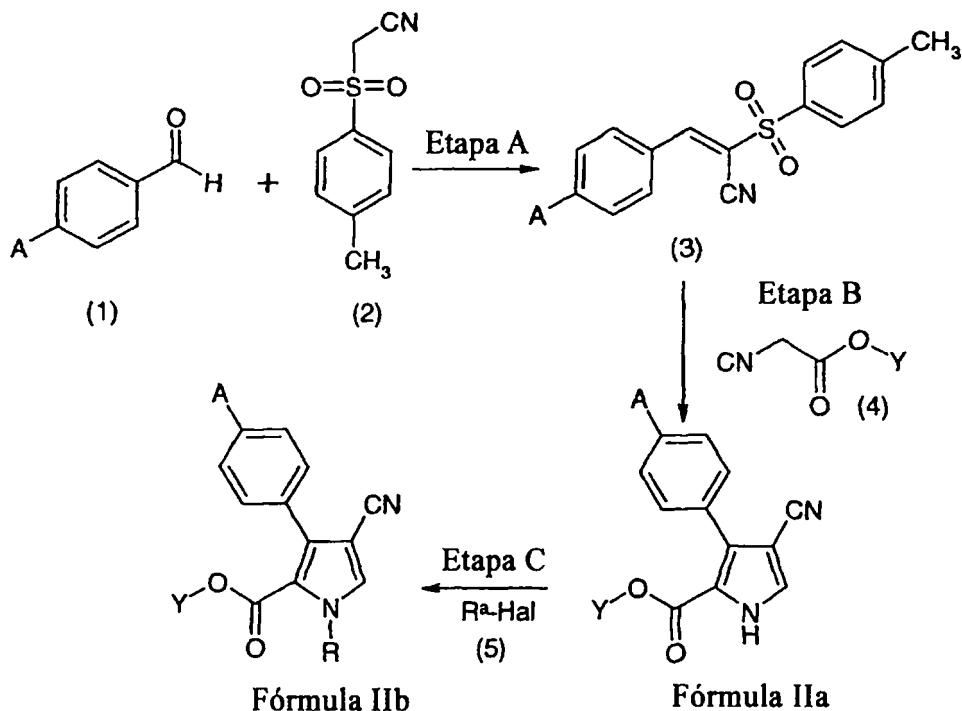


Tal como se usa en el presente documento, “BINAP” se refiere al siguiente compuesto:



Un experto en la técnica puede preparar los compuestos de Fórmula I y Fórmula II siguiendo técnicas y procedimientos bien reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I y Fórmula II pueden prepararse como se expone en los esquemas, procedimientos y ejemplos que se exponen a continuación. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique de otra manera, son como se definieron previamente.

Esquema I



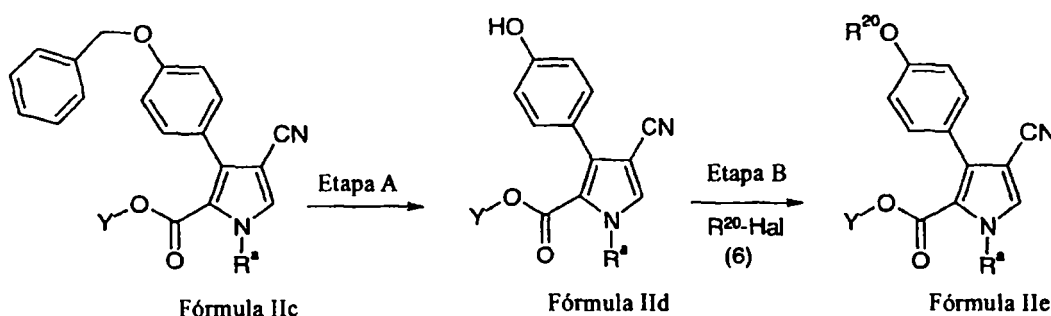
Por ejemplo, en el Esquema I, etapa A, el benzaldehído de estructura (1) se combina con el toluensulfonilacetone nitrilo de estructura (2) bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el acrilonitrilo de estructura (3) en la que A es como se definió en el presente documento. Véase *Synthesis*, 806 (1980) para la técnica sintética general. Más específicamente, el benzaldehído (1) se combina con aproximadamente un equivalente del toluensulfonilacetone nitrilo (2) en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno. Los ejemplos de benzaldehídos adecuados (1) incluyen, 4-fenilbenzaldehído, 4-bromobenzaldehído, 4-(trifluorometil)-benzaldehído, 4-(2-piridil)benzaldehído, 4-(3-piridil)benzaldehído, 4-(4-piridil)benzaldehído, 4-(2,6-dimetilfenil)-benzaldehído, 4-(4-clorofenil)benzaldehído, 4-(3,5-diclorofenil) benzaldehído, 4-(3,4-diclorofenil)benzaldehído, 4-(4-fluorofenil)benzaldehído, 4-(4-metilfenil)benzaldehído, 4-[4-(trifluorometil)fenil]benzaldehído, 4-(2-metoxifenil)benzaldehído, 4-(2-clorofenil)benzaldehído, 4-(2-metilfenil) benzaldehído, 4-[2-(trifluorometil)fenil]benzaldehído, 4-(2-nitrofenil) benzaldehído, 4-benciloxibenzaldehído, 4-fenoxibenzaldehído, 4-(piridin-2-iloxi)benzaldehído, 4-(piridin-3-iloxi)benzaldehído, 4-(piridin-4-iloxi) benzaldehído, 4-(4-clorofenoxi)benzaldehído, 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído, y similares. Se añade una cantidad catalítica de una base adecuada, tal como piperidina con aproximadamente 0,2 equivalentes de ácido acético y se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente 110°C durante aproximadamente 1 a 18 horas. A continuación se enfría la reacción y el acrilonitrilo de estructura (3) se aísla usando técnicas muy conocidas en la técnica, por ejemplo, la recogida de los sólidos resultantes por filtración, aclarando los sólidos con un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, y secando bajo vacío para proporcionar el acrilonitrilo (3).

En el Esquema I, etapa B, se combina el acrilonitrilo (3) con un isocianoacetato de alquilo de estructura (4) bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula IIa en la que Y representa alquilo (C1-6). Véase *Synthesis*, 471 (1999) para la técnica sintética general. Más específicamente, se disuelve el acrilonitrilo (3) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 4 equivalentes de una base adecuada, tal como DBU a temperatura ambiente. Tras aproximadamente 10 a 30 minutos de agitación, se añaden aproximadamente 2 equivalentes de un isocianoacetato de alquilo (4), en el que Y representa alquilo (C1-6), y la reacción se agita durante aproximadamente 3 a 18 horas. Los ejemplos de isocianoacetatos de alquilo adecuados (4) incluyen, isocianoacetato de metilo, cianoacetato de etilo, y similares. A continuación se aísla el pirrol (5) usando técnicas muy conocidas en la técnica, por ejemplo, se añade agua a la mezcla de reacción que a continuación se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con HCl acuoso, agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto bruto de Fórmula IIa. El compuesto bruto de Fórmula IIa puede purificarse mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la cromatografía en gel de sílice o la recristalización desde un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como acetato de etilo:hexanos.

En el Esquema I, etapa C, el compuesto de Fórmula IIa se alquila bajo condiciones convencionales de alquilación bien conocidas en la técnica con un agente alquilante adecuado de estructura (5) en la que Hal representa Cl, Br o I y R<sup>a</sup> representa alquilo (C1-4) o SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), para proporcionar el compuesto de Fórmula IIb. Más específicamente,

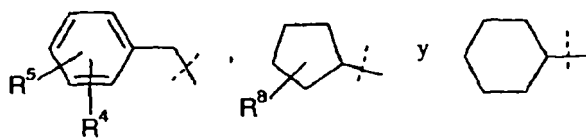
el compuesto de Fórmula IIa se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como dimetilsulfóxido y se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de una base adecuada, tal como carbonato de potasio a temperatura ambiente. Se deja la mezcla en agitación durante aproximadamente 10 a 30 minutos y se añaden a la reacción aproximadamente 1,2 equivalentes del agente alquilante (5). Los ejemplos de agentes alquilantes adecuados incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de isopropilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de butilo, cloruro de butilo, bromuro de terc-butilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de propanosulfonilo, cloruro de isopropilsulfonilo, y similares. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 6 a 18 horas. A continuación se aísla el compuesto de Fórmula IIb y se purifica usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción seguida por recristalización desde un disolvente o sistema disolvente adecuado. Por ejemplo, la mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con ácido acuoso, agua, y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras filtrar y concentrar el filtrado bajo vacío, se recristaliza a continuación el residuo desde una mezcla adecuada de disolventes orgánicos, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIb.

Esquema II



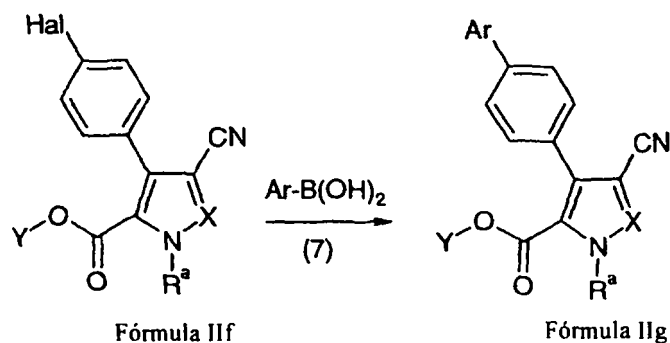
En el Esquema II, etapa A, el compuesto de Fórmula IIc se desprotege bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula IId. Más específicamente, se disuelve el compuesto de Fórmula IIc en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes adecuados, tal como etanol:THF y se trata con una cantidad catalítica de un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como hidróxido de paladio sobre carbono. La mezcla se coloca bajo gas hidrógeno a aproximadamente 344 kPa durante aproximadamente 12 a 24 horas y a continuación se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y el residuo se purifica usando técnicas bien conocidas en la técnica, tal como la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un disolvente orgánico o mezcla de disolventes adecuados, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IId purificado.

En el Esquema II, etapa B, el compuesto de Fórmula IId se alquila bajo condiciones bien conocidas en la técnica con un agente alquilante (6) en la que  $R^{20}$  representa -alquilo (C1-4), -alquenilo (C2-4),  $-(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nNHSO_2R^{12}$ ,



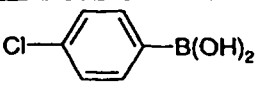
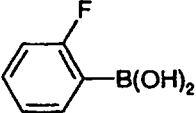
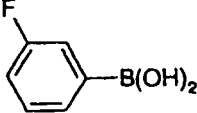
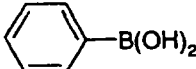
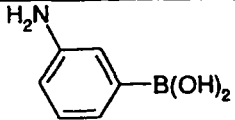
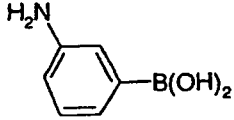
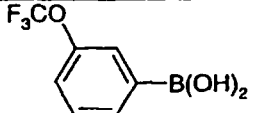
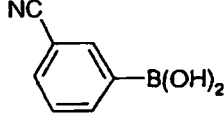
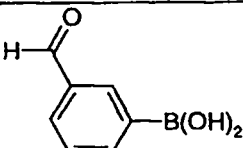
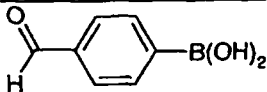
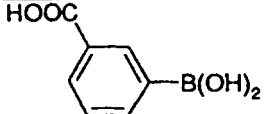
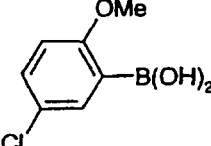
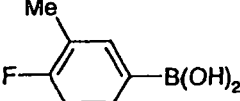
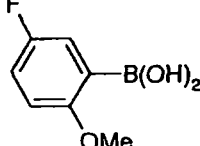
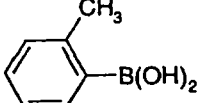
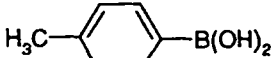
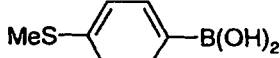
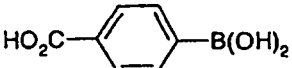
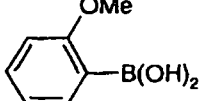
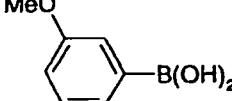
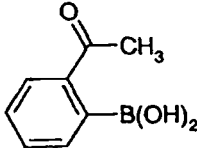
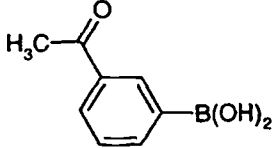
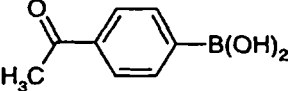
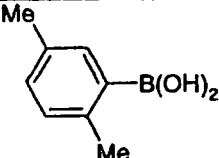
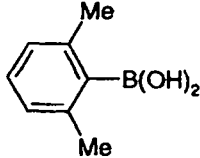
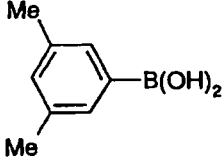
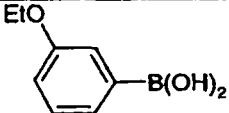
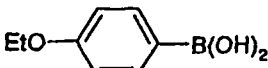
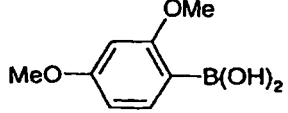
y Hal representa Cl, Br o I para proporcionar el compuesto de Fórmula IIe. Los ejemplos de agentes alquilantes adecuados (6) son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de isopropilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de butilo, cloruro de butilo, bromuro de terc-butilo, bromuro de ciclopropilo, bromuro de ciclohexilo, bromoacetnitrilo, 3-bromopropionitrilo, 4-bromobutironitrilo, bromuro de 2-cianobencilo, bromuro de 3-cianobencilo, bromuro de 4-cianobencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, bromuro de 3-fluorobencilo, bromuro de 4-fluorobencilo, y similares. Más específicamente, se disuelve el compuesto de Fórmula IId en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF seco y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de una base adecuada, tal como hidruro de sodio bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. A continuación se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a 1 hora y a continuación se trata con aproximadamente 1,5 equivalentes del agente alquilante adecuado (6). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24 horas y a continuación se extingue con agua. Posteriormente se aísla el producto y purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción extinguida con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto de Fórmula IIe que a continuación se purifica por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIe.

Esquema III

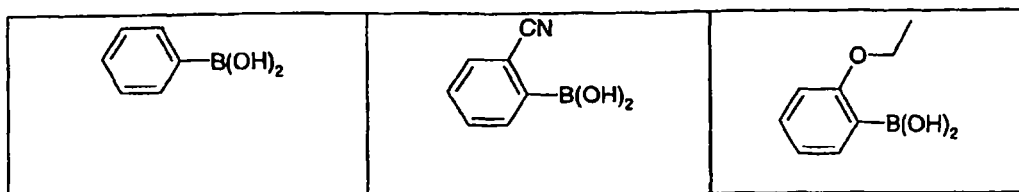


En el Esquema III, el compuesto de Fórmula II f, en la que Hal es yodo o bromo, se acopla a un ácido arilborónico adecuado de estructura (7), en la que Ar representa un grupo arilo adecuado, bajo condiciones convencionales de reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio bien conocidas para un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula II g. Véase Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999), y Miyaura y Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995) para ejemplos de técnicas generales de acoplamiento cruzado y para procedimientos para preparar materiales de partida y reactivos adecuados. Los ejemplos de ácidos arilborónico (7) adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes;

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

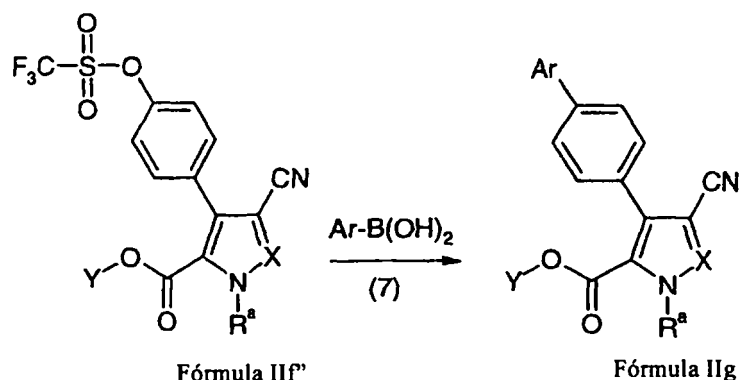
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |    |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 5  |  |  |   |
| 10 |  |  |   |
| 15 |  |  |   |
| 20 |  |  |   |
| 25 |  |  |   |
| 30 |  |  |   |
| 35 |  |  |   |
| 40 |  |  |   |
| 45 |  |  |   |
| 50 |  |  |   |
| 55 |  |  |   |
| 60 |  |  | , |



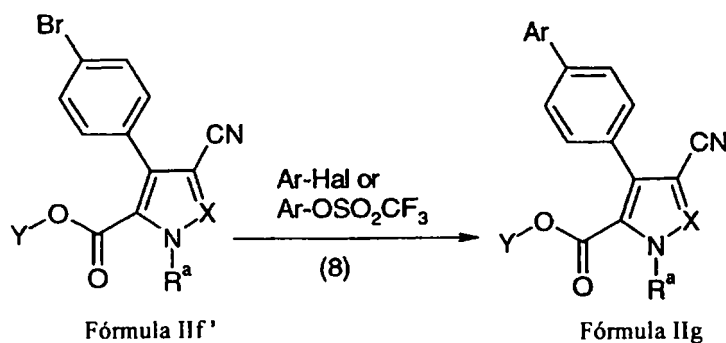
Más específicamente, el compuesto de Fórmula II $f$  se combina con aproximadamente 1,1 a 1,5 equivalentes del ácido borónico (7) en un disolvente orgánico adecuado. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, acetona, y similares. Se añade a la mezcla de reacción aproximadamente 0,03 a 0,10 equivalentes de un catalizador adecuado con agitación, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio o [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloro-paladio(II) y aproximadamente 3 a 5 equivalentes de una base adecuada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen concentraciones 2M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ti}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CsF}$ , trietilamina, y similares. La reacción se calienta hasta aproximadamente 60 a 100°C durante aproximadamente 1 a 18 horas, a continuación se enfría hasta temperatura ambiente, y se extingue con agua. A continuación el producto se aísla y se purifica por medio de técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción extinguida con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto bruto de Fórmula II $g$ . Este material bruto puede purificarse a continuación por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto de Fórmula II $g$ .

Esquema IIIa



En el Esquema IIIa, el compuesto de Fórmula II $f''$  se acopla a un ácido arilborónico adecuado de estructura (7), en la que Ar representa un grupo arilo adecuado, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema III para proporcionar el compuesto de Fórmula II $g$ .

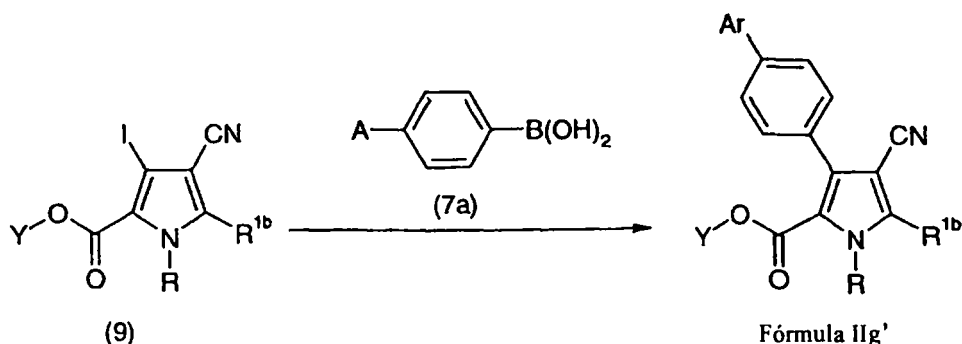
Esquema IV



En el Esquema IV, el compuesto de Fórmula II $f'$  se acopla a un haluro o triflato de arilo de estructura (8), en la que Ar representa un grupo arilo adecuado, bajo condiciones convencionales de reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio bien conocidas para un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula II $g$ . Véase Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999), Miyaura y Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995), Ishiyama, T, y col., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995), Ishiyama, T, y col., Tetrahedron Lett., 38,

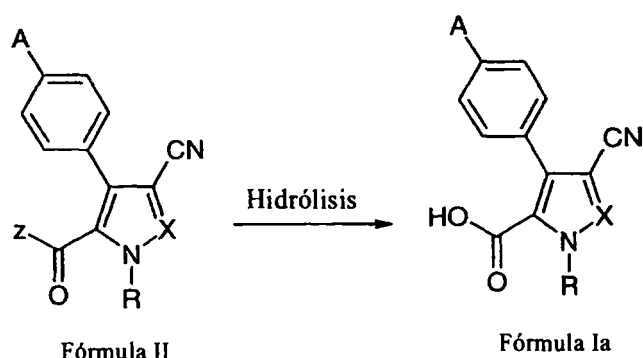
3447 (1997), y Tetrahedron Lett., 38(22), 3841 (1997) para las técnicas sintéticas generales. Más específicamente, se combinan aproximadamente 1,1 equivalentes del haluro de arilo o triflato de arilo (8) correspondiente con aproximadamente 1,2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro, aproximadamente 0,03 equivalentes de un catalizador adecuado, tal como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , y aproximadamente 3,0 equivalentes de acetato de potasio, en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF, dioxano, o DMSO, y se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 a 4 horas con agitación. A continuación se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se añade aproximadamente un equivalente del compuesto de Fórmula II f' con otros 0,3 equivalentes de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y aproximadamente 5 equivalentes de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, fluoruro de cesio, o  $\text{K}_3\text{PO}_4$  2M. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 a 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con agua. Posteriormente se aísla el compuesto de Fórmula II g y se purifica por medio de técnicas muy conocidas en la técnica tal como las expuestas en el Esquema III anteriormente.

Esquema V



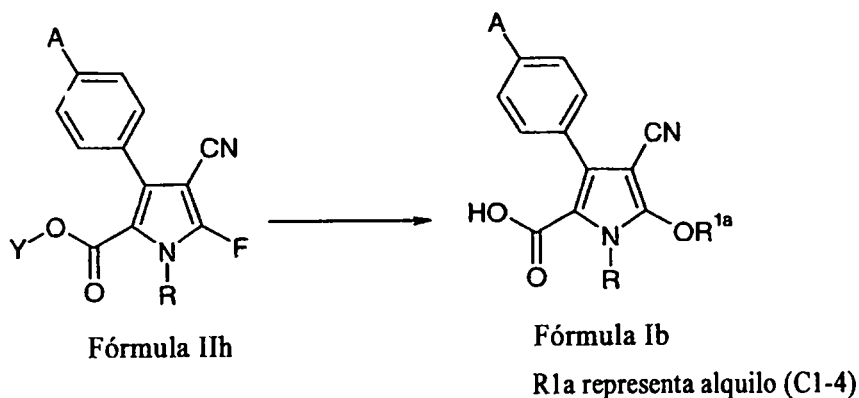
En el Esquema V, el compuesto de estructura (9), en la que R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo (C1-4) se acopla a un ácido borónico adecuado de estructura (7a), bajo condiciones convencionales de reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio análogas al procedimiento expuesto en el Esquema III para proporcionar el compuesto de Fórmula II g'. Un experto en la técnica comprende también que, en general, puede usarse un éster borónico en lugar del ácido borónico de estructura (7) o (7a) en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio descritas en el presente documento.

Esquema VI



En el Esquema VI, el compuesto de Fórmula II se convierte en el ácido carboxílico de Fórmula Ia bajo condiciones bien conocidas en la técnica por medio del tratamiento con un agente de hidrólisis adecuado, tal como una base o enzima adecuada. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula II en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes adecuados, tal como THF, metanol, etanol, y similares. La mezcla se trata con agua y un ligero exceso de una base adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares, y se agita durante aproximadamente 1 a 18 horas a una temperatura de aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . A continuación se aísla el producto de Fórmula Ia y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como técnicas de extracción y recristalización. Por ejemplo, se acidifica la mezcla de reacción con un ácido adecuado, tal como HCl 1N y el producto de Fórmula Ia se extrae de la mezcla a continuación con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Posteriormente se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación puede purificarse el residuo mediante recristalización desde un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo para proporcionar el compuesto de Fórmula Ia purificado.

## Esquema VIa



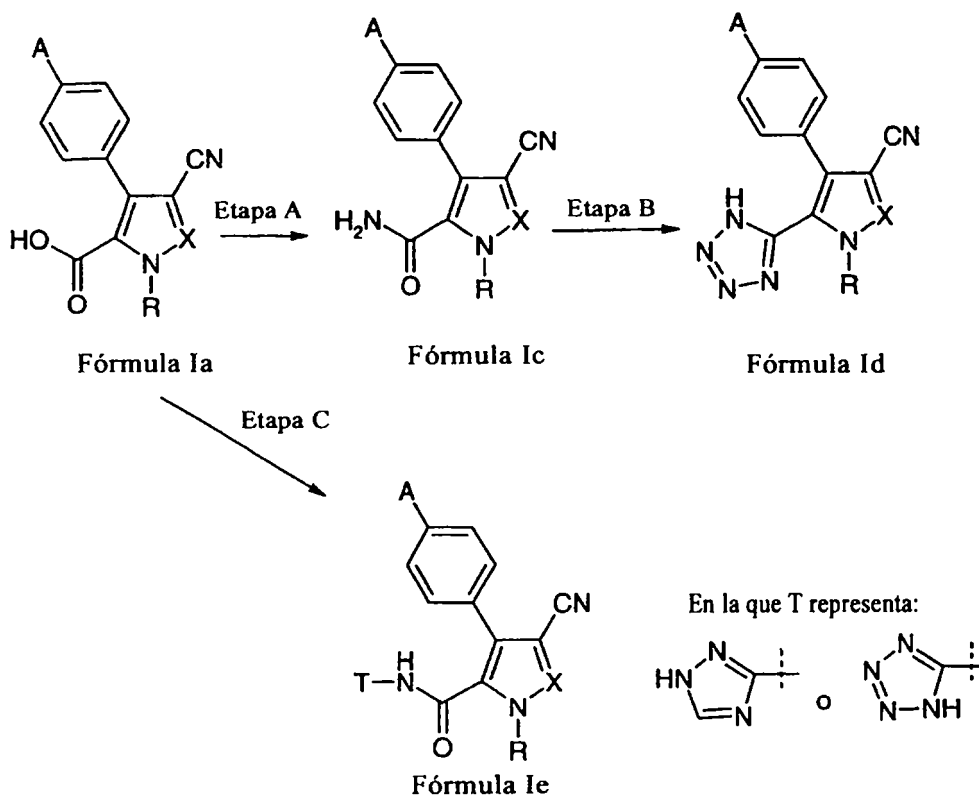
20

En el Esquema VIa, el compuesto de Fórmula IIIh (véase Esquema XVIa) se convierte en el ácido carboxílico de Fórmula Ib bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se combina el compuesto de Fórmula IIIh con un exceso de hidróxido de litio en una mezcla adecuada de disolventes, tal como THF:agua (2:1). A esta mezcla se le añade un exceso de alcohol (C1-4), tal como metanol, etanol, propanol, o n-butanol, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 24 horas. A continuación se aísla el producto de Fórmula Ib y se purifica por medio de técnicas muy conocidas en la técnica, tales como las técnicas de extracción. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra bajo vacío y el residuo se disuelve en agua y se lava con cloruro de metileno. A continuación se acidifica la fase acuosa con un ácido adecuado, tal como HCl 1N y posteriormente se extrae el producto de Fórmula Ib con disolventes orgánicos adecuados, tales como cloruro de metileno y éter dietílico. A continuación se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto de Fórmula Ib.

25

30

## Esquema VII

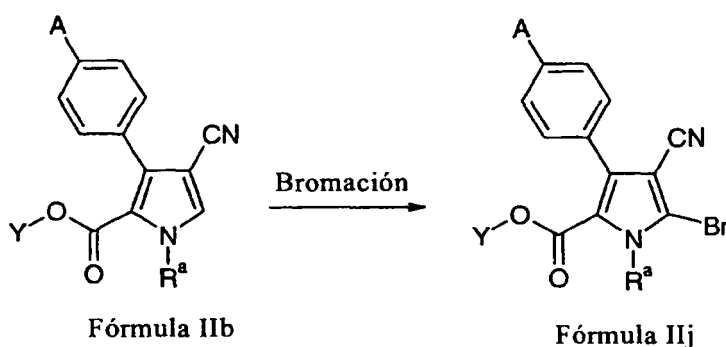


En el Esquema VII, etapa A, el ácido carboxílico de Fórmula Ia se convierte en la amida primaria de Fórmula Ic bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula Ia en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a 25°C seguido por la adición de una cantidad catalítica de DMF con agitación. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 1 a 8 horas y a continuación se concentra bajo vacío reducido. Posteriormente se disuelve el residuo en THF y se trata con un ligero exceso de una disolución de amoníaco/metanol a temperatura ambiente con agitación. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 1 a 4 horas y a continuación se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el producto de Fórmula Ic mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tal como la cromatografía en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como metanol/cloruro de metileno para proporcionar la amida primaria de Fórmula Ic purificada.

En el Esquema VII, etapa B, la amida primaria de Fórmula Ic se convierte en el tetrazol de Fórmula Id bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, se combinan aproximadamente 2 equivalentes de tetracloruro de silicio y aproximadamente 12 equivalentes de azida sódica en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. Se añade aproximadamente 1 equivalente de la amida primaria de Fórmula Ic a la mezcla en agitación y se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 8 a 24 horas. Tras enfriar, se añade a la reacción a continuación carbonato de potasio acuoso saturado, seguido por la adición de un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción se aclara con cloruro de metileno y a continuación se acidifica la fase acuosa hasta un pH de aproximadamente 3-4 con un ácido adecuado, tal como HCl 1M. Posteriormente se extrae el tetrazol de Fórmula Id de la fase acuosa con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra para proporcionar el tetrazol de Fórmula Id.

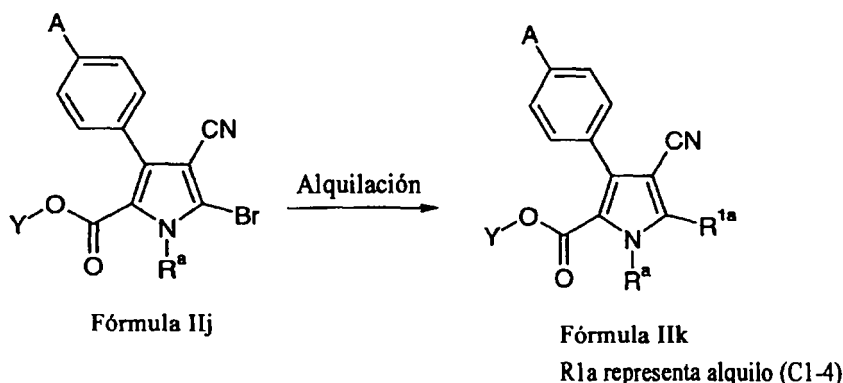
En el Esquema VII, etapa C, la amida primaria de Fórmula Ia se convierte en el compuesto de Fórmula Ie bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve la amida primaria de Fórmula Ia en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a 25°C seguido por la adición de una cantidad catalítica de DMF con agitación. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 1 a 8 horas y a continuación se concentra bajo vacío reducido para proporcionar el cloruro ácido correspondiente. Este cloruro ácido se disuelve a continuación en un disolvente orgánico adecuado, tal como piridina y se trata con un exceso de 2-amino-1,3,4-triazol o 5-aminotetrazol y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a 24 horas. A continuación se aísla el producto de Fórmula Ie y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se trata la reacción con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como tolueno/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto de Fórmula Ie purificado.

## Esquema VIII



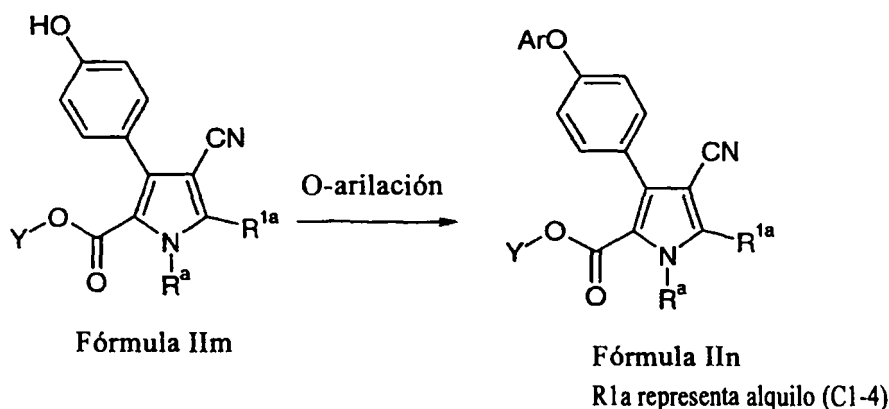
En el Esquema VIII, el compuesto de Fórmula IIb se convierte en el derivado de bromo de Fórmula IIj bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIb en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o una mezcla de THF y DMF, y se trata con aproximadamente 1,5 a 3 equivalentes de un reactivo de bromación adecuado, tal como N-bromosuccinimida con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 10 a 24 horas y a continuación se extingue con agua. El compuesto de Fórmula IIj se aísla y se purifica usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo o cloruro de metileno, se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIj purificado.

Esquema IX



20 En el Esquema IX, el compuesto de Fórmula IIj se alquila bajo condiciones convencionales para proporcionar el compuesto de Fórmula IIk. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIj en un disolvente orgánico adecuado tal como HMPA y se trata con una cantidad catalítica de un catalizador adecuado, tal como tetrakis (trifenilfosfina)-paladio(0), y aproximadamente 2 equivalentes de un reactivo de estaño de fórmula [alquil (C1-4)]<sub>4</sub>Sn, tal como tetraetilestaño. A continuación se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 100°C con agitación durante aproximadamente 12 a 24 horas. Tras enfriar, se extingue la reacción con agua. A continuación se aísla el producto resultante de Fórmula IIk y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIk purificado.

Esquema X

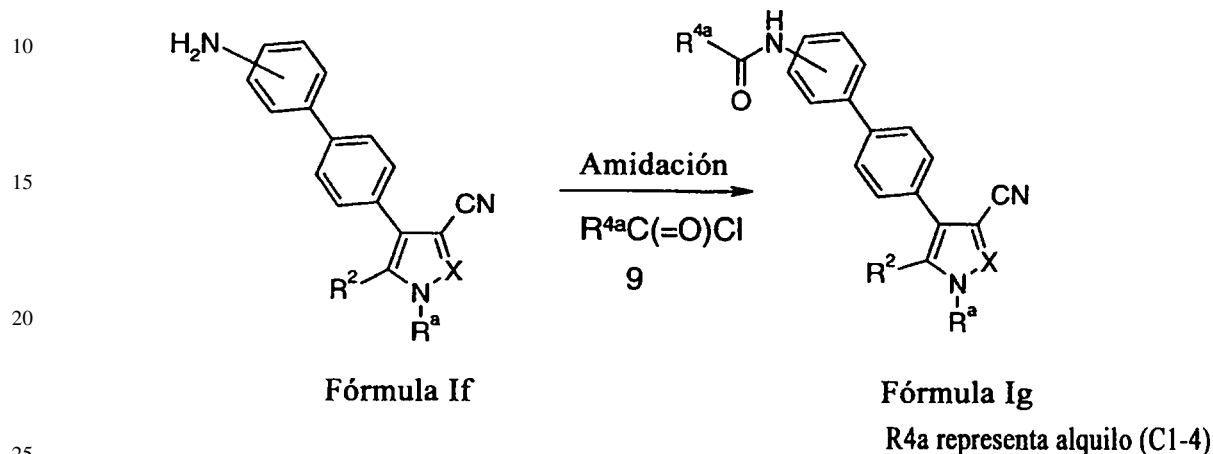


50 En el Esquema X, el compuesto de Fórmula IIIm se O-alquila u O-arila bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula IIIn. Véase por ejemplo, Tetrahedron, 56, 5045 (2000) para las técnicas sintéticas generales. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIIm en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno y se trata con aproximadamente 2 equivalentes de un ácido borónico, tal como un ácido arilborónico (7), y aproximadamente 2 equivalentes de acetato de cobre (II). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a 24 horas y a continuación se vierte a través de tierra de diatomeas y en agua. Posteriormente se aísla el producto resultante de Fórmula IIIn y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, se combinan los extractos orgánicos, se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIIn purificado.

65 En un procedimiento alternativo según el Esquema X, se disuelve el compuesto de Fórmula IIIm en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo y se trata con aproximadamente 5 equivalentes de fluoruro de potasio sobre alúmina, una cantidad catalítica de un éter corona, tal como 18-corona-6, y un derivado de arilo sustituido con flúor adecuado, tal como 2-fluorobenzonitrilo, 3-fluorobenzonitrilo, 4-fluorobenzonitrilo, 1-fluoro-2-nitrobenceno, 1-fluoro-3-nitrobenceno, 1-fluoro-4-nitrobenceno, y similares. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 12 a 24 horas y a continuación se vierte en agua. A continuación se aísla el producto resultante de Fórmula IIIn y

se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIa purificado.

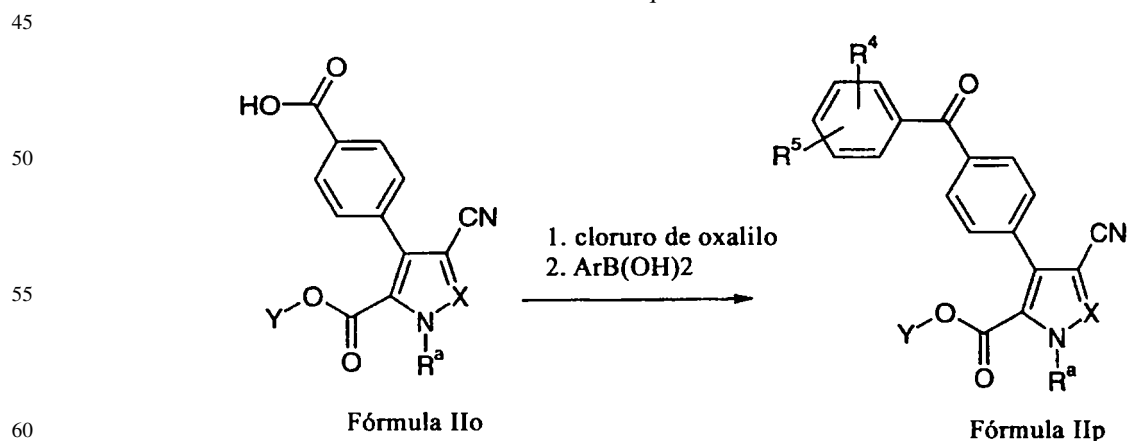
Esquema XI



En el Esquema XI, el compuesto de Fórmula If se amida bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula Ig. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula If en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 3 equivalentes de una base adecuada, tal como trietilamina, y aproximadamente 1,1 a 1,4 equivalentes del cloruro de ácido de estructura 21, tal como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de isobutirilo, y similares. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 8 horas. A continuación se aísla el compuesto resultante de Fórmula Ig y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula Ig.

Además, un experto en la técnica entiende que el compuesto de Fórmula If puede convertirse en la sulfonamida correspondiente bajo condiciones análogas usando, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etilsulfonilo, cloruro de isopropilsulfonilo, y similares.

Esquema XII

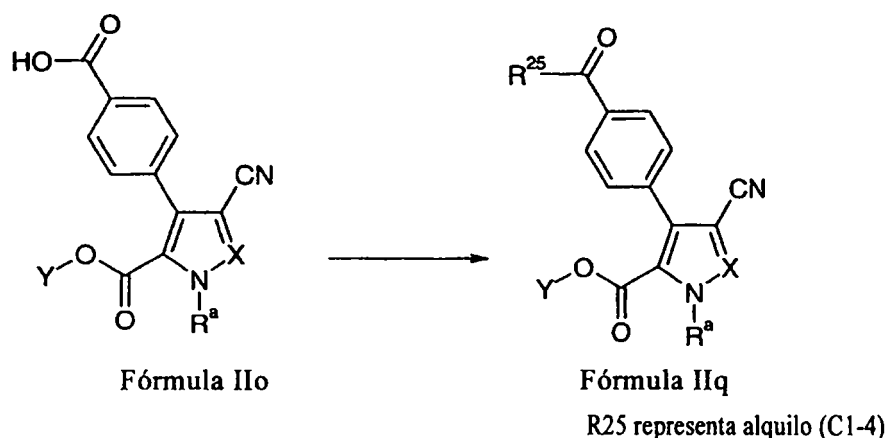


En el Esquema XII el ácido carboxílico de Fórmula IIo se convierte en la cetona de Fórmula IIp bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el ácido carboxílico de Fórmula IIo en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo. A esta disolución se le añade una cantidad catalítica de DMF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. A continuación se concentra la mezcla de reacción bajo vacío para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente. Este cloruro de ácido se disuelve a continuación en THF y se añade a una mezcla en agitación

de aproximadamente 1,2 equivalentes del ácido borónico correspondiente (estructura 7), una cantidad catalítica de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), y una base adecuada, tal como carbonato de cesio en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno. A continuación se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 12 a 24 horas, se enfría y se vierte en agua.

La cetona resultante de Fórmula IIp se aísla a continuación y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIp purificado.

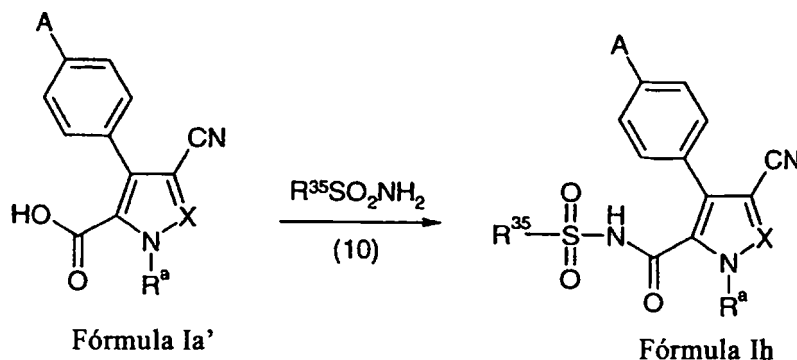
Esquema XIII



En el Esquema XIII el compuesto de Fórmula IIo se convierte en la cetona de Fórmula IIq bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IIo se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo. A esta disolución se le añade una cantidad catalítica de DMF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a continuación bajo vacío para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente. A continuación se disuelve este cloruro de ácido en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se añaden hasta aproximadamente 0,14 equivalentes de cianuro de cobre, aproximadamente 0,14 equivalentes de bromuro de litio, y aproximadamente 1,4 equivalentes de un reactivo de fórmula  $R^{25}ZnBr$  filtrado en THF a aproximadamente  $-30^{\circ}C$  con agitación. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 4 horas, y se vierte en agua.

La cetona resultante de Fórmula IIq se aísla a continuación y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar la amida de Fórmula IIq.

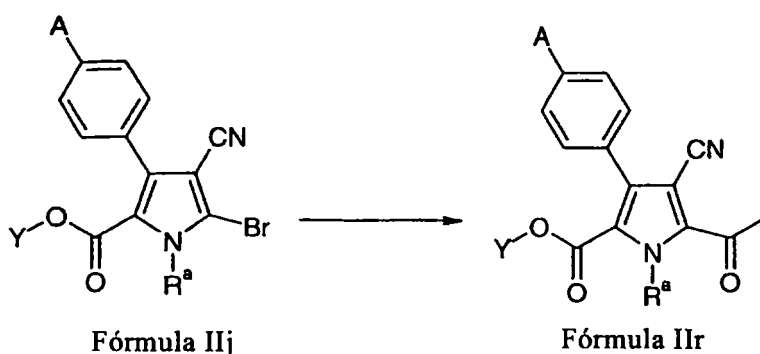
Esquema XIV



X representa N o  $CR^{1a}$  en la que  $R^{1a}$  representa hidrógeno, F, Cl, Br,  $CF_3$ , -alquilo (C1-4), -S alquilo (C1-4), -SO alquilo (C1-4), -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), -C(=O) alquilo (C1-3), o -N[alquilo (C1-4)]<sub>2</sub>; y  $R^{35}$  representa alquilo (C1-4).

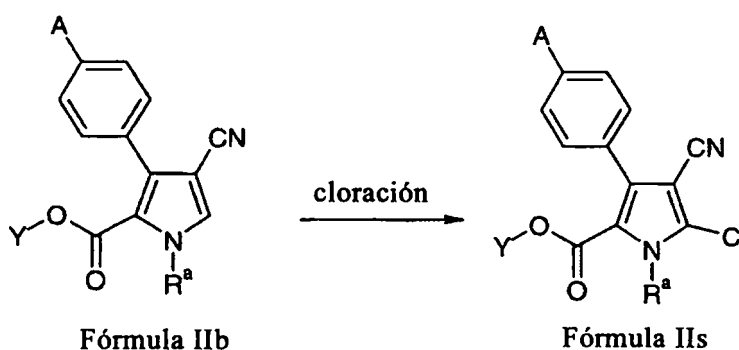
En el Esquema XIV, el compuesto de Fórmula Ia' se convierte en la sulfonamida de Fórmula Ih bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula Ia' en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno seguido por la adición de aproximadamente 1,1 equivalentes de una base adecuada, tal como N,N-dimetilaminopiridina y aproximadamente 1,2 equivalentes de EDCI. A esta mezcla en agitación a temperatura ambiente se le añaden aproximadamente 1,1 equivalentes de la sulfonamida de estructura 25,  $R^{35}SO_2NH_2$ , y se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 3 a 18 horas. A continuación se aísla la sulfonamida resultante de Fórmula Ih y un experto en la técnica la purifica usando técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se vierte la mezcla de reacción en HCl 1N y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno:metanol para proporcionar la sulfonamida de Fórmula Ih.

Esquema XV



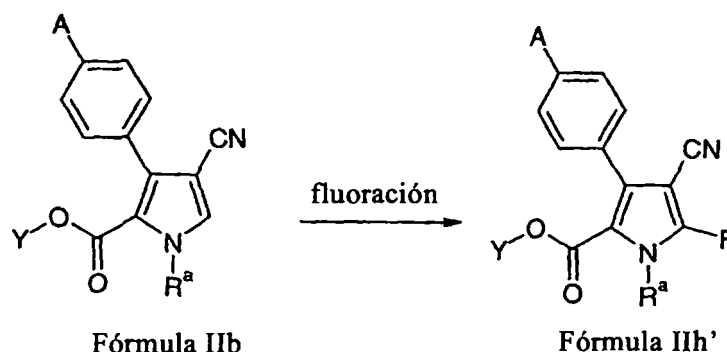
En el Esquema XV, el compuesto de Fórmula IIj se convierte en la metil cetona de Fórmula IIr bajo condiciones convencionales bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se añaden aproximadamente 1,5 equivalentes de tributil(1-etoxivinil)estaño y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio adecuado, tal como diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II), al compuesto de Fórmula Ig disuelto en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante aproximadamente 12 a 24 horas y a continuación se extingue con HCl 5N. A continuación se aísla el compuesto de Fórmula IIr y se purifica usando técnicas muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se extrae la reacción extinguida con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar la metil cetona de Fórmula IIr purificada.

Esquema XVI



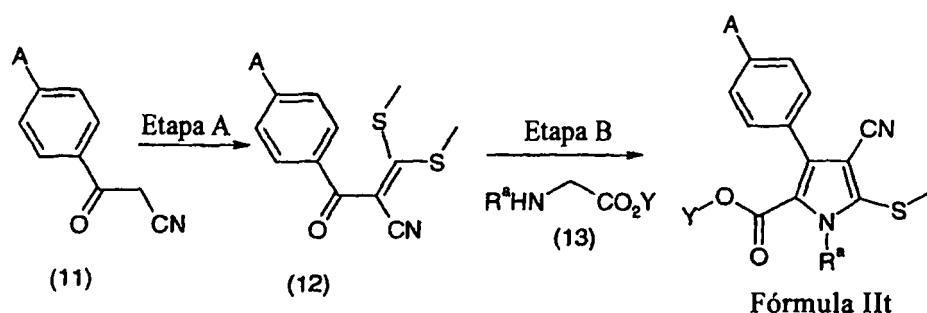
En el Esquema XVI, el compuesto de Fórmula IIb se convierte en el compuesto de Fórmula IIs usando N-cloro-succinamida, de manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema VIII.

Esquema XVIa



En el Esquema XVIa, el compuesto de Fórmula IIb se convierte en el compuesto de Fórmula IIh'. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIb y aproximadamente 1,5 equivalentes de SELECTFLUOR® (bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano) en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo y se calienta la mezcla a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 8 a 24 horas. A continuación se aísla el producto usando técnicas convencionales, tal como extracción. Por ejemplo, se añade agua a la mezcla de reacción que a continuación se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Se combina el extracto orgánico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación el material bruto puede purificarse por medio de cromatografía en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIh' purificado.

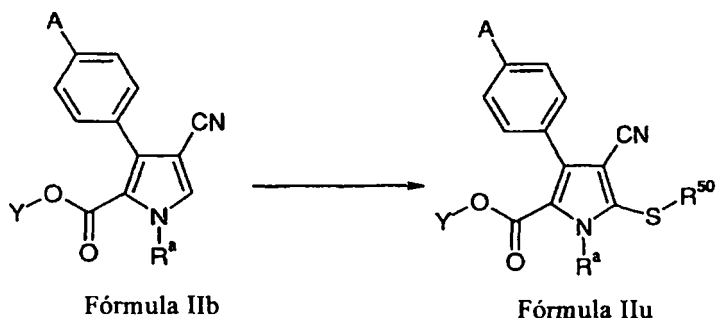
Esquema XVII



En el Esquema XVII, etapa A, el compuesto de estructura 11 se convierte en el compuesto de estructura 12 bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de estructura 11 en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMSO y se añade aproximadamente 1 equivalente de disulfuro de carbono. La mezcla en agitación se enfría hasta aproximadamente -15°C y se añaden aproximadamente 2,4 equivalentes de una base adecuada, tal como hidruro de sodio. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 2,5 horas mientras se calienta hasta temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla de reacción hasta aproximadamente -15°C y se trata con aproximadamente 2 equivalentes de yodometano. A continuación se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 12 a 24 horas, y se extingue con agua. Posteriormente se aísla el producto de estructura 12 y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción extinguida con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo: hexanos para proporcionar el compuesto de estructura 12 purificado.

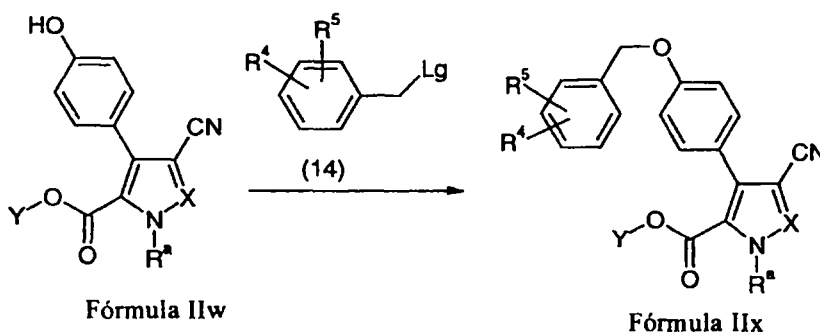
En el Esquema XVII, etapa B, el compuesto de estructura 12 se convierte en el compuesto ciclizado de Fórmula IIIt bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de estructura 12 en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol, y se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de un compuesto de estructura 13, tal como etiléster de sarcosina HCl, y aproximadamente 3 equivalentes de una base adecuada, tal como trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 0,5 a 2 horas, a continuación se enfría, y se vierte en agua. El compuesto de Fórmula IIIt se aísla a continuación y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción extinguida con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combina el extracto orgánico, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. A continuación se purifica el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIIt purificado.

Esquema XVIII



En el Esquema XVIII, el compuesto de Fórmula IIb se convierte en el compuesto de Fórmula IIu bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIb en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se enfría hasta aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añaden aproximadamente 1,1 equivalentes de litio bis(trimetilsilil)amida y la disolución se deja en agitación durante aproximadamente 0,5 a 1 hora. A continuación se añaden aproximadamente 1,2 equivalentes de un disulfuro de alquilo (C1-4) adecuado a la mezcla de reacción que se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 a 6 horas antes de extinguir con agua. A continuación se aísla el compuesto de Fórmula IIu y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica, tales como la extracción y la cromatografía.

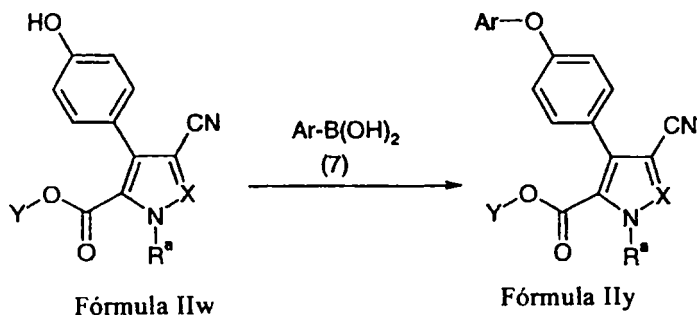
Esquema XIX



Lg representa un grupo saliente adecuado.

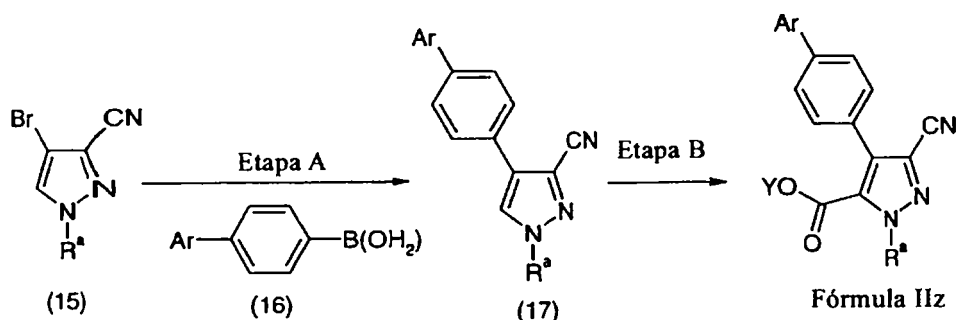
En el Esquema XIX, el compuesto de Fórmula IIw se convierte en el compuesto de Fórmula IIx bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula IIw en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona y se trata con aproximadamente 1,2 equivalentes de un compuesto de estructura (14) en la que Lg representa un grupo saliente adecuado, tal como F o Br, y aproximadamente 1,5 equivalentes de una base adecuada, tal como carbonato de potasio. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 24 horas. A continuación se aísla el producto y se purifica mediante técnicas muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se concentra la mezcla de reacción bajo vacío y se purifica el residuo por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula IIx purificado.

Esquema XX



En el Esquema XX, el compuesto de Fórmula IIw se convierte en el compuesto de Fórmula IIy bajo condiciones bien conocidas en la técnica tales como las condiciones expuestas en el Esquema X. Por ejemplo se disuelve, el compuesto de Fórmula IIw en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno y se trata con aproximadamente 1,4 equivalentes de un ácido borónico adecuado de estructura (7), como se describió anteriormente en el presente documento en el Esquema III, con aproximadamente 1 equivalente de acetato de cobre (II), y con aproximadamente 5 equivalentes de una base adecuada, tal como trietilamina. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante aproximadamente 18 a 36 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava el filtrado orgánico con agua, se seca sobre carbonato de potasio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el producto bruto de Fórmula IIy. El material bruto puede purificarse por medio de técnicas muy conocidas en la técnica, tal como la cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno para proporcionar el compuesto de Fórmula IIy purificado.

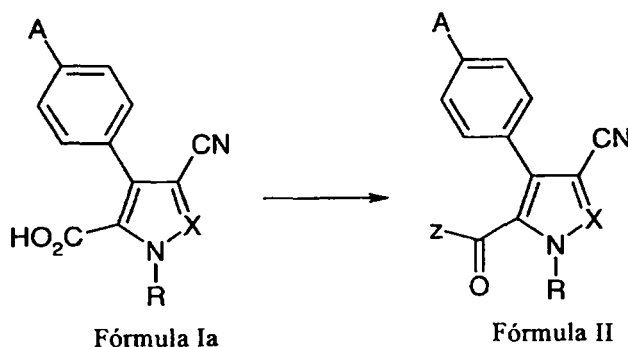
Esquema XXI



En el Esquema XXI, Etapa A, el compuesto de estructura (15) se convierte en el compuesto de estructura (17) de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema III utilizando condiciones convencionales de reacción de acoplamiento cruzado con paladio bien conocidas para un experto en la técnica. El compuesto de estructura (15) se prepara bajo condiciones convencionales de alquilación de 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo usando un agente alquilante, tal como yoduro de metilo.

En el Esquema XXI, Etapa B, el compuesto de estructura (17) se convierte en el compuesto de Fórmula IIz bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, se disuelve el compuesto de estructura (17) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se enfría hasta aproximadamente  $-70^{\circ}\text{C}$ . La disolución se trata a continuación con aproximadamente 0,9 equivalentes de una base adecuada, tal como n-butilitio y a continuación se agita durante aproximadamente 0,5 a 1 hora a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A esta disolución se le añaden a continuación aproximadamente 3 equivalentes de un clorofórmico adecuado, tal como clorofórmico de etilo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. Posteriormente se extingue la reacción con cloruro de amonio saturado y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío. El producto bruto puede purificarse a continuación por cromatografía en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como tolueno:acetato de etilo para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula IIz.

Esquema XXII

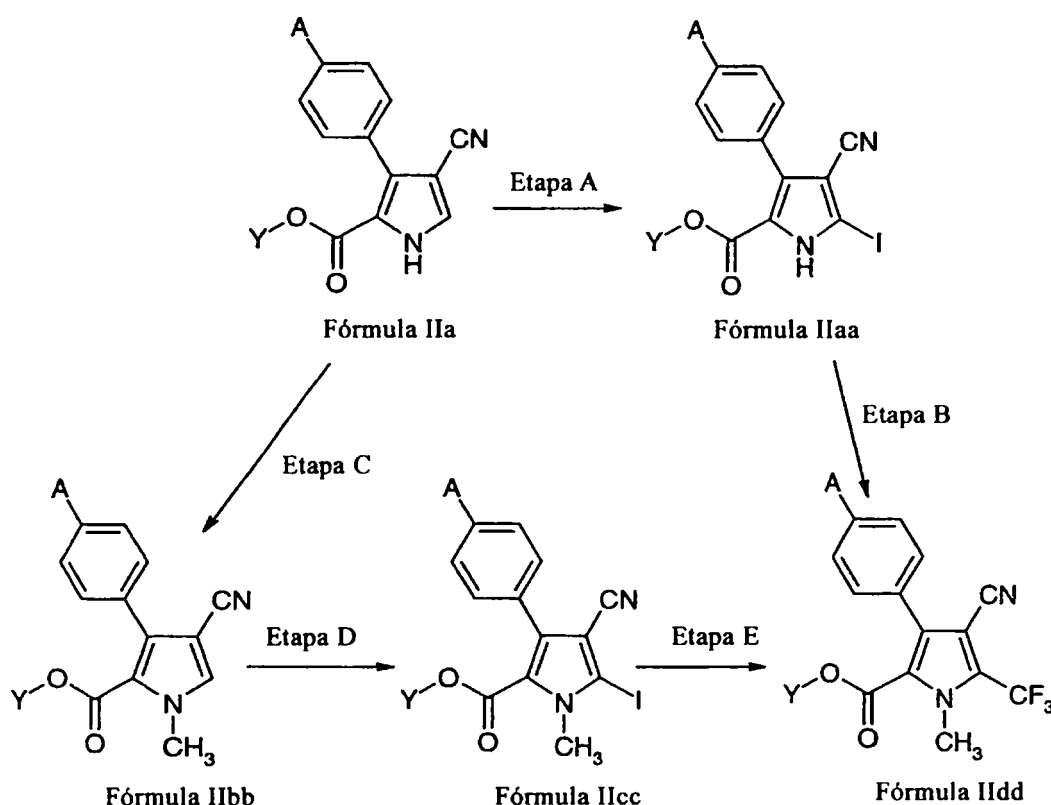


En el Esquema XXII, el compuesto de Fórmula Ia se convierte fácilmente en el compuesto de Fórmula II bajo condiciones de esterificación o amidación bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Theodora Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, páginas 154-184 y páginas 249-265, (1981). Más específicamente, por ejemplo, se disuelve el compuesto de Fórmula Ia en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butilico, alcohol isobutilico, alcohol t-butilico,

alcohol pentílico, alcohol isopentílico, alcohol hexílico, alcohol 3-metilpentílico, alcohol 2-etilbutílico, y similares. La reacción se calienta aproximadamente a 30°C hasta aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 16 horas. El producto se aísla a continuación y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tal como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se enfría la reacción anterior, se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto de Fórmula II. Este material puede purificarse además por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con un eluyente adecuado tal como acetato de etilo/hexano.

Como alternativa, se disuelve el compuesto de Fórmula Ia en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un exceso de cloruro de tionilo. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son el alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol pentílico, alcohol isopentílico, alcohol hexílico, alcohol 3-metilpentílico, alcohol 2-etilbutílico anhidros, y similares. La disolución se agita a reflujo durante aproximadamente 1 a 3 horas, y a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 16 horas. La mezcla se concentra a continuación bajo vacío, y el residuo se purifica de una manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula II.

Esquema XXIII



En el Esquema XXIII, etapa A, el compuesto de Fórmula IIa se convierte en el compuesto de Fórmula IIaa usando N-yodosuccinamida, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema VIII.

En el Esquema XXIII, etapa B, el compuesto de Fórmula IIaa se convierte bajo condiciones convencionales en el compuesto de Fórmula Idd en el que un grupo trifluorometilo reemplaza la funcionalidad de yodo. Además, el nitrógeno del pirrol se metila por medio de yoduro de metilo que se genera en la mezcla de reacción. Por ejemplo, véase Chen y Wu, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1989, página 705 para las técnicas sintéticas generales. Más específicamente, el compuesto de Fórmula IIaa se combina con una cantidad catalítica de yoduro de cobre o bromuro de cobre, tal como aproximadamente 0,2 equivalentes de bromuro de cobre, y aproximadamente 2 equivalentes de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF o DMSO. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 6 horas y se aísla el compuesto resultante de Fórmula Idd y se purifica por medio de técnicas muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el material bruto. Este material puede purificarse a continuación por cromatografía radial en gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula Idd.

En el Esquema XXIII, etapa C, el compuesto de Fórmula IIa se convierte en el compuesto de Fórmula Ibb de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema I, etapa C, con yoduro de metilo.

## ES 2 324 044 T3

En el Esquema XXIII, etapa D, el compuesto de Fórmula IIbb se convierte en el compuesto de Fórmula IIcc de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema VIII usando N-yodosuccinamida.

En el Esquema XXIII, etapa E, el compuesto de Fórmula IIcc se convierte en el compuesto de Fórmula IIdd de una manera análoga al procedimiento expuesto anteriormente, en el Esquema XXIII, etapa B.

Los ejemplos expuestos en el presente documento representan las síntesis típicas de los compuestos de la presente invención. Los siguientes ejemplos se han etiquetado de la siguiente manera para facilitar la referencia: “Ejemplo E-1” se refiere por ejemplo a compuestos en los que  $R^2$  representa un grupo éster; “Ejemplo A-1” se refiere por ejemplo a compuestos de pirrol en los que  $R^2$  es un grupo ácido carboxílico; “Ejemplo Am-1” se refiere por ejemplo a compuestos en los que  $R^2$  es un grupo amida; “Ejemplo S-1” se refiere por ejemplo a compuestos en los que  $R^2$  es un grupo sulfonamida; “Ejemplo Pz-1” se refiere por ejemplo a compuestos de pirazol en los que X representa nitrógeno en las Fórmulas I o II; y “Ejemplo T-1” se refiere por ejemplo a compuestos en los que  $R^2$  es un grupo triazol o tetrazol. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, los términos presentados en la siguiente tabla tienen los significados correspondientes como se indican:

|    |                     |                                                                 |
|----|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 20 | <b>Término</b>      | <b>Significado</b>                                              |
|    | Ej.                 | Ejemplo                                                         |
|    | EM(AIF)             | Espectrometría de masas con análisis por inyección en flujo     |
| 25 | EM(DC)              | Espectrometría de masas por desorción de campo                  |
|    | EM(VI)              | Espectrometría de masas por vaporización de iones               |
| 30 | EM(BAR)             | Espectrometría de masas con bombardeo con átomos rápidos        |
|    | EM(EV)              | Espectrometría de masas por vaporización de electrones          |
| 35 | EMAR                | Espectrometría de masas de alta resolución                      |
|    | RMN de $^1\text{H}$ | Espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones      |
| 40 | RMN de es           | Espectrometría de resonancia magnética nuclear de estado sólido |
|    | DRX                 | Difracción por rayos X                                          |
| 45 | DRXP                | Difracción por rayos X de polvo                                 |
|    | eq.                 | equivalentes                                                    |
|    | g                   | gramos                                                          |
| 50 | mg                  | miligramos                                                      |
|    | l                   | litros                                                          |
|    | ml                  | mililitros                                                      |
| 55 | $\mu\text{l}$       | microlitros                                                     |
|    | mol                 | moles                                                           |
| 60 | mmol                | milimoles                                                       |
|    | psi                 | libras por pulgada al cuadrado                                  |
|    | p.f.                | punto de fusión                                                 |
| 65 | CDB                 | calorimetría diferencial de barrido                             |
|    | J/g                 | julios por gramo                                                |

# ES 2 324 044 T3

(Continuación)

|    |                      |                                                                                |
|----|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Término              | Significado                                                                    |
|    | min.                 | Minutos                                                                        |
|    | h.                   | horas                                                                          |
| 10 | °C                   | grados Celsius                                                                 |
|    | CCF                  | cromatografía de capa fina                                                     |
|    | HPLC                 | cromatografía líquida de alta resolución                                       |
| 15 | F <sub>r</sub>       | factor de retención                                                            |
|    | T <sub>r</sub>       | tiempo de retención                                                            |
| 20 | δ                    | partes por millón de desplazamiento químico con referencia al tetrametilsilano |
|    | ac.                  | Acuoso                                                                         |
| 25 | Celite®              | agente de filtración de tierra de diatomeas                                    |
|    | HMPA                 | hexametilfosforamida                                                           |
|    | TA o ta              | temperatura ambiente                                                           |
| 30 | DMF                  | N,N-dimetilformamida                                                           |
|    | DMSO                 | sulfóxido de metilo                                                            |
|    | LDA                  | diisopropilamida de litio                                                      |
| 35 | EtOAc                | acetato de etilo                                                               |
|    | THF                  | tetrahidrofurano                                                               |
| 40 | iPrOAc               | acetato de isopropilo                                                          |
|    | HOBt                 | 1-hidroxibenzotriazol                                                          |
|    | metil DAST           | trifluoruro de dimetilaminoazufre                                              |
| 45 | DMAP                 | dimetilaminopiridina                                                           |
|    | DAST                 | trifluoruro de dietilaminoazufre                                               |
|    | TFA                  | ácido trifluoroacético                                                         |
| 50 | MTBE                 | metiléter de terc-butilo                                                       |
|    | DBU                  | 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno                                             |
|    | TEA                  | triethylamina                                                                  |
| 55 | TBDMS                | terc-butildimetilsililo                                                        |
|    | NBS                  | N-bromosuccinimida                                                             |
| 60 | MIPK                 | metil isopropil cetona                                                         |
|    | Et3N                 | triethylamina                                                                  |
|    | (Boc) <sub>2</sub> O | dicarbonato de di-terc-butilo                                                  |

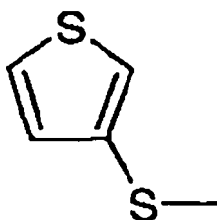
# ES 2 324 044 T3

(Continuación)

| Término                            | Significado                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| DME                                | 1,2-dimetoxietano                                                                 |
| EtOH                               | etanol                                                                            |
| MeOH                               | metanol                                                                           |
| MeCN                               | acetonitrilo                                                                      |
| BuLi                               | butillitio                                                                        |
| BuMgCl                             | cloruro de butilmagnesio                                                          |
| Triflate                           | grupo funcional -SO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>                                  |
| (dppf)                             | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno                                                 |
| C <sub>6</sub> PyCl                | cloruro de 1-hexilpiridinio                                                       |
| M.P.                               | material de partida                                                               |
| DCC                                | diciclohexilcarbodiimida                                                          |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0)                                            |
| EDCI                               | 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida HCl                                |
| SELECTFLUOR <sup>®</sup>           | bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano |

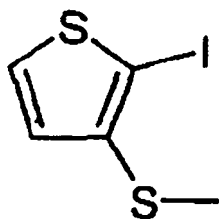
## Preparación 1

### Preparación de 3-metiltiotiofeno



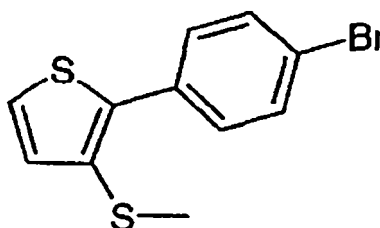
A una disolución de 3-bromotiofeno (15 g, 92 mmol) en hexano (135 ml) A -40°C se le añade gota a gota una disolución de n-BuLi (63,2 ml, 1,6 M). A continuación se añade THF (45 ml) al matraz y el 3-litiotiofeno precipita como un sólido blanco. Se añade más hexano (45 ml) y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Se añade gota a gota disulfuro de metilo (9,1 ml, 101,2 mmol) a la disolución resultante y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añade agua (aproximadamente 100 ml) al matraz, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente dando 13 g (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Véase también Wu, X.; Chen, T.-A.; Zhu, L.; Rieke, R. D. Tetrahedron Letters 1994, 35, 3673-3674.

## Preparación 2

*Preparación de 2-yodo-3-metiltiotiofeno*

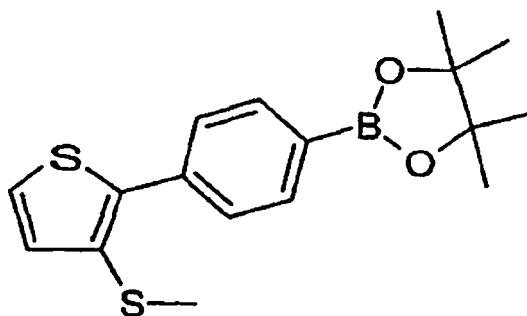
A una disolución de 3-metiltiotiofeno (16 g, 123 mmol, preparación 1) en cloruro de metileno (300 ml) se le añade gota a gota una disolución de tetrafluoroborato de bis(piridina)yodinio(I) (46 g, 123 mmol, véase J. Org. Chem., 55, 3104, (1990) para la preparación de este reactivo) en cloruro de metileno (500 ml) a temperatura ambiente. Tras 10 minutos se añade agua, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. El producto bruto se disuelve en acetato de etilo (200 ml) y se lava con una disolución de NaSO<sub>3</sub> al 10% (3 x 100 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente dando 23 g (74%) del compuesto del título como un aceite ligeramente coloreado. NOTA: El producto es sensible a la luz y se vuelve más oscuro en un plazo de horas.

## Preparación 3

*Preparación de 2-(4-bromofenil)-3-metiltiotiofeno*

Se degasea una disolución de 2-yodo-3-metiltiotiofeno (18 g, 70,3 mmol, preparación 2), ácido 4-bromobenzoico (14,1 g, 70,3 mmol), carbonato de potasio (21,4 g, 155 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (8,1 g, 7,02 mmol) en una mezcla de dimetoxietano anhidro (300 ml) y etanol absoluto (150 ml) con Ar o N<sub>2</sub> durante 15 min. y se agita durante 12 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, a continuación se añade agua (100 ml) y el producto bruto se extrae con cloruro de metileno (3 x 150 ml). El producto bruto se purifica por medio de cromatografía en columna usando hexano como disolvente eluyente dando 12 g (60%) del compuesto del título como un sólido blanco. NOTA: Este producto también es sensible a la luz y debería usarse inmediatamente.

## Preparación 4

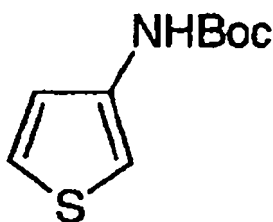
*Preparación de 3-metiltio-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil] tiofeno*

## ES 2 324 044 T3

Se agita una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-metiltiofeno (12 g, 42 mmol, preparación 3), bis(pinacolato) diboro (11,8 g, 46,2 mmol), acetato de potasio (13,6 g, 138,9 mmol), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (3,42 g, 4,2 mmol) en DMSO anhidro (150 ml) a 80°C durante 12 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (3 x 100 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato de magnesio. A esta disolución se le añaden 10 g de sílice y se evapora el disolvente. La mezcla resultante se coloca en un embudo de vidrio y se eluye con una mezcla de Hexano/EtOAc 10:1. El catalizador permanece en el sílice. Se evapora el disolvente y se disgrega el sólido obtenido con hexano (para eliminar la mayor parte del bis(pinacolato) diboro que es la principal impureza) dando 6 g (50%) del compuesto del título. NOTA: Se llevaron a cabo varios intentos para purificar el producto por medio de cromatografía en columna pero en todos los casos se obtiene algo de bis(pinacolato)diboro como una impureza.

### Preparación 5

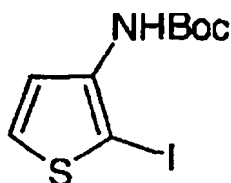
#### Preparación de (terc-butoxi)-N-(3-tienil)carboxamida



De una manera análoga al método de Barker, J. M.; y col., Synthetic Communications, 25(23), 3729-3734 (1995), se somete a reflujo (120°C) metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (42,8 g, 0,27 mol) con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (270 ml) durante 30 minutos. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se acidifica hasta pH 5,0 (rojo Congo) con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado espeso se elimina por filtración. Se seca el sólido y a continuación se disuelve en acetona (300 ml) y la disolución resultante se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a 20°C. (Este ácido se descompone bastante rápidamente, por consiguiente esta operación debe realizarse lo más rápido posible.) Se trata el aceite espeso resultante instantáneamente con ácido oxálico dihidratado (26,7 g) en 2-propanol (100 ml) a 38°C durante 45 minutos. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se diluye con éter (40 ml). El sólido se elimina por filtración y se lava con éter. El sólido blanco resultante (33,1 g) se vuelve lila pálido cuando se expone a la luz y el aire. (La sal es más estable que el ácido y es posible conservarla en una botella marrón bajo atmósfera de argón o de nitrógeno durante 2 días). La sal resultante (33,1 g) se disuelve en agua (400 ml) y se alcaliniza con NH<sub>3</sub> concentrado. La mezcla se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 ml) y se secan los extractos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dar un aceite marrón (15 g, 56%). (A partir de 6,4 g de metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato, se obtienen 4,6 g de sal y a partir de 2,0 g de ésta, 1,1 g (63%) del producto deseado). Se disuelve este material (15 g, 0,15 mol) en cloruro de metileno (300 ml) y se añade Et<sub>3</sub>N (42,2 ml, 0,3 mol) a 0°C. A continuación, se añade gota a gota una disolución de (Boc)<sub>2</sub>O (39,3 g, 0,18 mol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0°C y se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La CCF (Hexano/AcOEt 9:1) muestra la desaparición completa del material de partida. La reacción se extingue mediante la adición de agua (200 ml). Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 x 200 ml) y se secan los extractos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora. La mezcla bruta se purifica por cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano/EtOAc 9:1) para obtener 20,1 g (67%) del compuesto del título como un sólido blanco. NOTA: La secuencia completa debe realizarse lo más rápido posible por la inestabilidad del intermedio aminoácido. Cuando se aumenta a 100 g de material de partida, se observa descomposición prácticamente total de este aminoácido de partida.

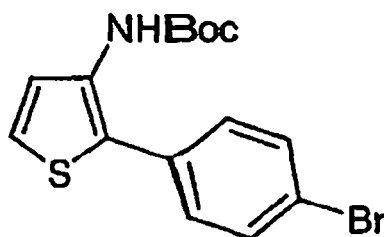
### Preparación 6

#### Preparación de (terc-butoxi)-N-(2-yodo(3-tienil))carboxamida



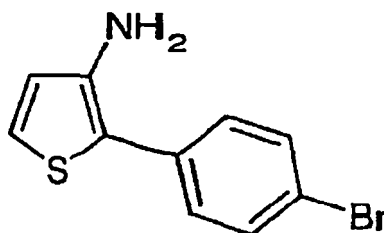
De una manera análoga a Campaigne, E. y Monroe, P. A. J.A.C.S., 76, 2447-2450 (1954), se añade N-yodosuccinimida (23,7 g, 0,1 mol) en pequeñas porciones a una disolución de (terc-butoxi)-N-(3-tienil)carboxamida (21,0 g, 0,1 mol, preparación 5) en cloruro de metileno (400 ml) en ebullición. A continuación se ajusta el baño de calentamiento a 65°C durante 20 minutos. La CCF (Hexano/AcOEt 9:1) muestra el consumo total del material de partida. La reacción se lleva hasta temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el bruto se purifica por cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano/EtOAc 9:1) para obtener 30,0 g (88%) del compuesto del título como un sólido blanco.

## Preparación 7

*Preparación de (terc-butoxi)-N-[2-(4-bromofenil)(3-tienil)]carboxamida*

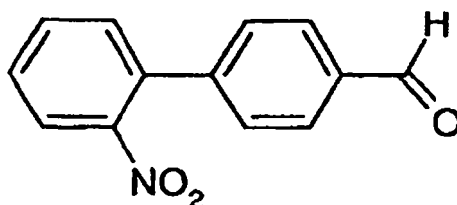
Se calienta (terc-butoxi)-N-(2-yodo(3-tienil)]carboxamida (16,88 g, 0,52 mol, preparación 6), ácido 4-bromofenilborónico (15,65 g, 0,78 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,01 g, 1,04 mol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5,79 g, 0,052 mol) en 375 ml de una mezcla de DME/EtOH 2:1 anhidra y desoxigenada hasta 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. El análisis de CCF (Hexano/EtOAc 9:1) muestra la desaparición completa del material de partida. Se evaporan los disolventes orgánicos, previo a la adición de agua (200 ml). A continuación se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 150 ml) y se secan las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), se filtra y se concentra para dar una mezcla bruta un sólido amarillento. La purificación por medio de cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano/EtOAc 49:1) da 10,8 g (60%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

## Preparación 8

*Preparación de 2-(4-bromofenil)-3-tienilamina*

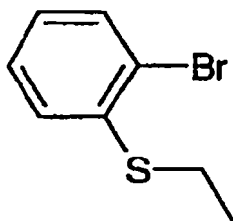
Se trata una disolución de (terc-butoxi)-N-[2-(4-bromofenil)(3-tienil)]carboxamida (10,8 g, 0,3 mol, preparación 7) en acetato de etilo (75 ml) a 0°C, gota a gota con 244 ml (8 ml/mmol) de HCl 1N preparado nuevo en acetato de etilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado blanco se disuelve con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y se neutraliza con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan y se concentra para dar un sólido ligeramente coloreado. La purificación del material bruto por medio de cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano/AcOEt 49:1 a continuación 9:1) da 5,7 g (74%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

## Preparación 9

*Preparación de 4-(2-nitrofenil)benzaldehído*

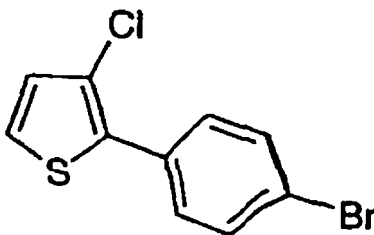
Añadir 1-bromo-2-nitrobenceno (13,30 g, 65,83 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (10,89 g, 72,41 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio(II) (1,61 g, 1,97 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2M (164,57 ml, 329,15 mmol) en DMF, y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 18 horas, enfriar y verter en agua. Extraer la mezcla con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, y lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 10,02 (s, 1H), 7,92-7,99 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H).

## Preparación 10

*Preparación de 1-bromo-2-etilsulfanil-benceno*

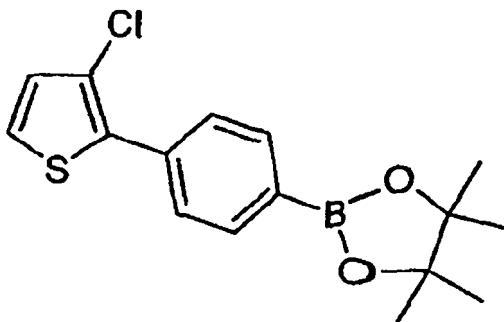
Añadir carbonato de potasio (2,20 g, 15,92 mmol) a 2-bromobenzenotiol (2,00 g, 10,58 mmol) en acetona y agitar a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, añadir yodoetano (1,82 g, 11,67 mmol) con agitación. Tras 18 horas, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 2,97 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

## Preparación 11

*Preparación de 2-(4-bromofenil)-3-clorotiofeno*

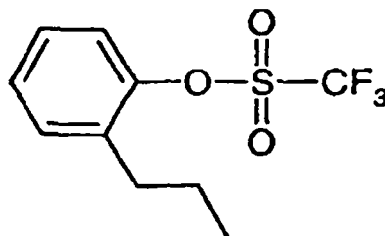
Se añade una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-tienilamina (1,0 g, 3,94 mmol, preparación 8) en acetonitrilo seco (7 ml) gota a gota a una mezcla de t-BuONO (1,87 ml, 15,76 mmol) y  $\text{CuCl}_2$  (1,06 g, 7,87 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se agita la reacción durante 2 h. La CCF (Hexano) muestra el consumo total del material de partida. Se añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan y se concentra para dar un sólido bruto. La purificación del sólido bruto por medio de cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano) proporciona 0,75 g (70%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

## Preparación 12

*Preparación de 3-cloro-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil] tiofeno*

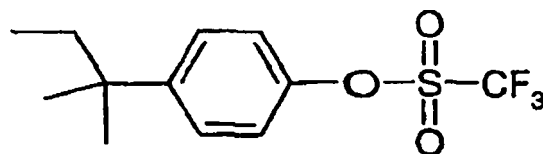
Se calienta a  $80^\circ\text{C}$  una mezcla de 2-(4-bromofenil)-3-clorotiofeno (1,0 g, 3,66 mmol, preparación 11), bis(pinacolato)diboro (1,39 g, 5,48 mmol), KOAc (1,18 g, 12,08 mmol) y catalizador  $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$  (0,3 g, 0,37 mmol) en DMF seco (20 ml) desoxigenado por purgado con nitrógeno, durante la noche. La CCF (Hexano/EtOAc 4:1) muestra consumo total del material de partida. Se añade agua (20 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y a continuación se seca y se concentra dando un sólido bruto. La purificación del sólido bruto por medio de cromatografía de resolución rápida (Gel de sílice-Hexano/EtOAc 99:1) proporciona 1,05 g (89%) del compuesto del título puro como un sólido amarillo pálido.

## Preparación 13

*Preparación de 2-propil-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico*

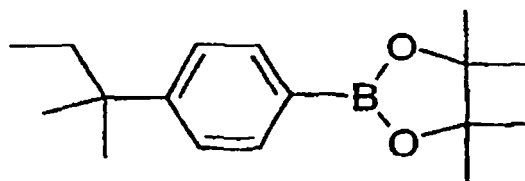
Añadir piridina (1,74 g, 22,00 mmol) a 2-propilfenol (2,00 g, 14,68 mmol) en cloruro de metileno y agitar a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, enfriar a 0°C. Añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (5,00 g, 17,72 mmol) y dejar calentar la reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, añadir agua a la mezcla de reacción y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con HCl 1N, agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 7,24-7,32 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

## Preparación 14

*Preparación de 4-terc-amilfeniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico*

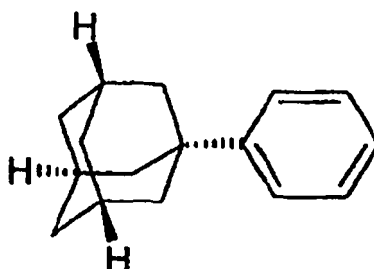
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 13 a partir de 4-terc-amilfenol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,5 (dd,  $J$  = 2,20, 7,05 Hz, 2H), 7,38 (dd,  $J$  = 2,20, 6,61 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,61 (q,  $J$  = 7,49 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,59 (t,  $J$  = 7,49 Hz, 3H).

## Preparación 15

*Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(terc-amilfen-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano*

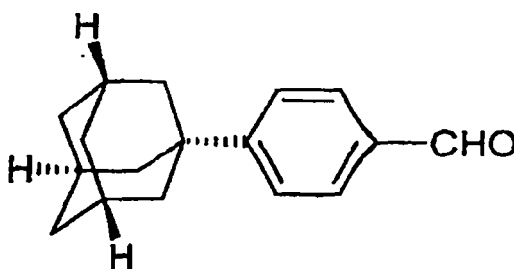
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 42 usando 4-terc-amilfeniléster del ácido trifluorometanosulfónico preparado en la preparación 14. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J$  = 7,93 Hz, 2H) 7,34 (d,  $J$  = 7,93 Hz, 2H), 1,65 (q,  $J$  = 7,49 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,67 (t,  $J$  = 7,49 Hz, 3H).

## Preparación 16

*Preparación de 1-fenil-adamantano*

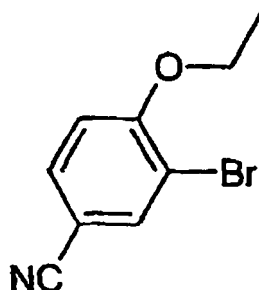
Añadir 1-bromoadamantano (10 g, 46,5 mmol), carbonato de potasio (7,7 g, 55,8 mmol) y paladio sobre carbono (250 mg, catalítico) en benceno y calentar hasta 120°C durante 1 semana. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y filtrar sobre Celite® aclarando con EtOAc. Concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,2-7,4 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,77 (s, 6H).

## Preparación 17

*Preparación de 4-adamantan-1-il-benzaldehído*

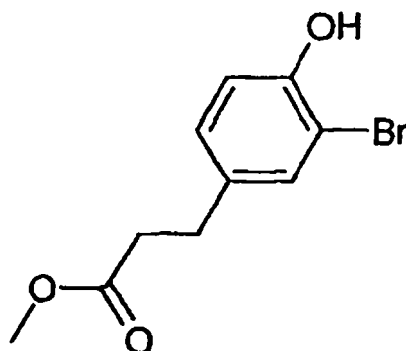
Añadir cloruro de titanio (IV) (2,4 ml, 21,6 mmol) a 1-fenil-adamantano (2,7 g, 12,7 mmol, preparación 16) en cloruro de metileno a 0°C. Tras 15 minutos, añadir metiléter de diclorometilo (1,15 ml, 12,7 mmol) y dejar la reacción en agitación a 0°C durante 1 hora y a continuación dejar calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 3 horas, verter la mezcla de reacción en agua helada y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,70 (s, 6H).

## Preparación 18

*Preparación de 3-bromo-4-etoxi-benzonitrilo*

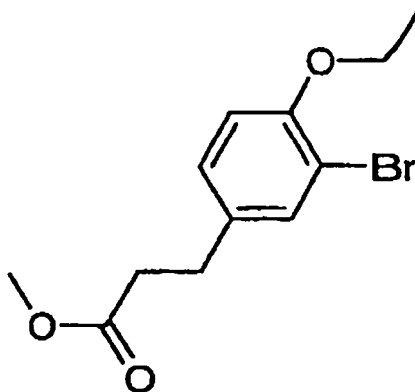
Añadir carbonato de potasio (5,2 g, 37,9 mmol) a 3-bromo-4-hidroxi-benzonitrilo (5,0 g, 25,2 mmol) en acetona con agitación a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, añadir yodoetano (2,4 ml, 130,3 mmol) y seguir agitando a temperatura ambiente. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## Preparación 19

*Preparación de metiléster del ácido 3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-propiónico*

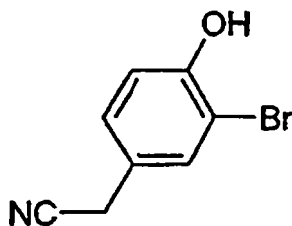
Añadir  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4,4 ml, 27,7 mmol) a metil-3-(4-hidroxifenil)-propionato (5,0 g, 27,7 mmol) en acetonitrilo con agitación a  $0^\circ\text{C}$ . Tras 10 minutos, añadir N-bromosuccinimida (5,4 g, 30,5 mmol) y dejar calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas, verter en  $\text{NaHSO}_4$  al 38% y extraer con éter dietílico. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

## Preparación 20

*Preparación de metiléster del ácido 3-(3-bromo-4-etoxi-fenil)-propiónico*

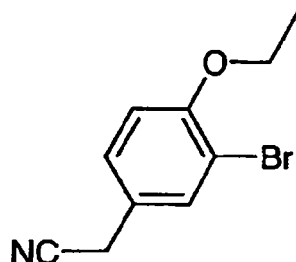
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 18 usando metiléster del ácido 3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-propiónico preparado en la preparación 19.

## Preparación 21

*Preparación de (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acetonitrilo*

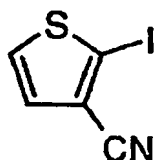
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 19 usando (4-hidroxifenil)-acetonitrilo.

## Preparación 22

*Preparación de (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acetonitrilo*

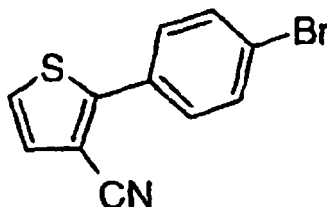
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 18 usando (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acetonitrilo preparado en la preparación 21.

## Preparación 23

*Preparación de 2-yodotiofeno-3-carbonitrilo*

A una disolución de diisopropilamina (32,1 ml, 229 mmol) en THF (1 L) a  $-40^{\circ}\text{C}$  se le añade gota a gota *n*-BuLi (143 ml, 229 mmol) y se agita la disolución durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  y a continuación se añaden 25 g (229 mmol) de 3-cianotiofeno. Tras agitar durante 15 minutos, se añade una disolución de N-yodosuccinimida (52 g, 229 mmol) en THF (250 ml) y se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añade agua (aprox. 200 ml) al matraz, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. La purificación por medio de cromatografía en columna (hexano-metilbutiléter 100/1) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,10 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 87,1, 115,8, 120,8, 130,6, 133.

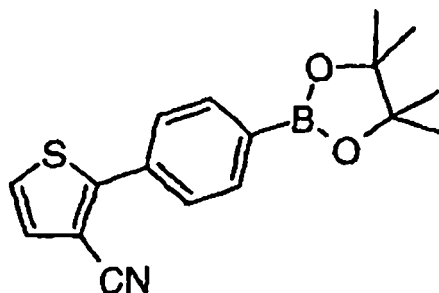
## Preparación 24

*Preparación de 2-(4-bromofenil)tiofeno-3-carbonitrilo*

Se desgasifica una disolución de 2-yodotiofeno-3-carbonitrilo (20 g, 85 mmol, preparación 23), ácido 4-bromobenzenborónico (18,8 g, 94 mmol), carbonato de potasio (26 g, 187 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (10 g, 8,5 mmol) en una mezcla de dimetoxietano anhidro (300 ml) y etanol absoluto (150 ml) con Ar o  $\text{N}_2$  durante 15 min. y se agita durante 12 horas a  $80^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, a continuación se añade agua (100 ml) y se extrae el producto bruto con cloruro de metileno (3 x 150 ml). El material bruto se purifica por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 10/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,32 (m, 2H), 7,62 (m, 4H).

## Preparación 25

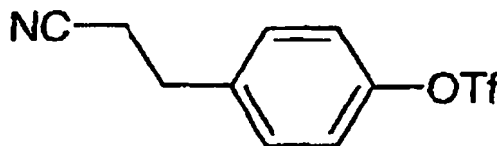
Preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tiofeno-3-carbonitrilo



Se agita a 80°C una disolución de 2-(4-bromofenil)tiofeno-3-carbonitrilo (16,3 g, 62 mmol, preparación 24), bis(pinacolato)diboro (17,2 g, 68 mmol), acetato de potasio (20 g, 204 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 g, 6,1 mmol) en DMSO anhidro (200 ml), durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (250 ml) y se lava con agua (3 x 100 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía en columna usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (8/1) de disolvente eluyente para proporcionar el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (s, 12H), 7,32 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 25,2, 84,5, 106,8, 116,1, 126,2, 127,3, 131,0, 134,1, 135,9, 154,0.

## Preparación 26

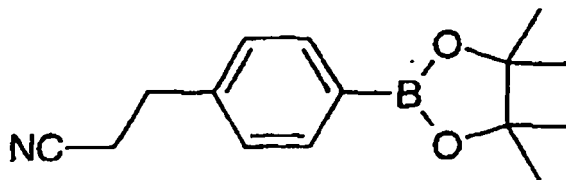
Preparación de (trifluorometil)sulfonato de 4-(2-cianoetil)fenilo



Añadir 95% de NaH (90 mg, 3,74 mmol) a una disolución de 3-(4-hidroxi-fenil)-propionitrilo (3,4 mmol) en THF seco (25 ml) a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno y agitar a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, añadir N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,74 mmol, 1,1 eq.) en una porción y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Evaporar los disolventes hasta sequedad y repartir el bruto entre éter dietílico y agua. Lavar la fase orgánica con disolución de carbonato de sodio al 10% y disolución sat. de NaCl, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar y eliminar el disolvente en vacío. La purificación por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano:acetato de etilo, 4:1) proporciona el compuesto del título.

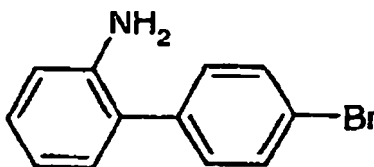
## Preparación 27

Preparación de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanonitrilo



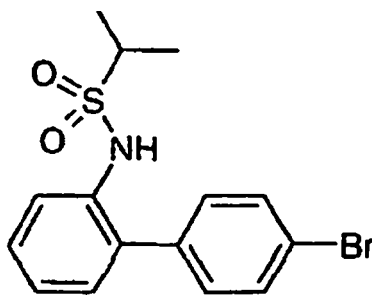
Calentar a 80°C una mezcla de (trifluorometil)sulfonato de 4-(2-cianoetil)fenilo (2,63 mmol, preparación 26), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0,5 mmol, 0,2 eq.), bis(pinacolato)diboro (3,156 mmol, 1,2 eq.) y acetato de potasio (774 mg, 7,89 mmol, 3 eq.) en DMF (16 ml) bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Repartir la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua helada. Lavar la fase orgánica con disolución de HCl al 10% y agua, secar sobre MgSO<sub>4</sub> y filtrar sobre Celite® y eliminar el disolvente en vacío. La purificación por medio de cromatografía de resolución rápida proporciona el compuesto del título.

## Preparación 28

*Preparación de 2-(4-bromofenil)fenilamina*

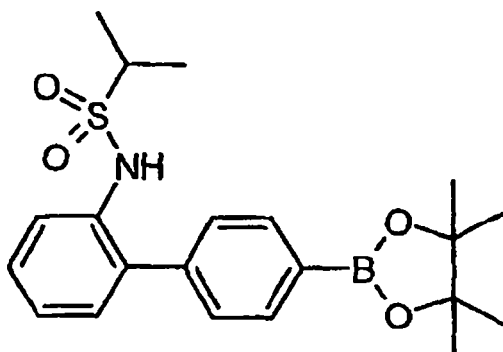
Añadir ácido 4-bromofenilborónico (5,0 g, 24,82 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,717 g, 0,620 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (10 ml) a una disolución de 2-yodoanilina (4,5 g, 20,69 mmol) en tolueno (2 ml):etanol (20 ml), desgasear y calentar a 80°C bajo nitrógeno. Tras 4 horas, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:12 para proporcionar el compuesto del título (3,53 g, 69%). Espectro de masas (m/e): 248 (M+1); 249 (M+2).

## Preparación 29

*Preparación de [2-(4-bromofenil)fenil][(metiletil)sulfonyl]amina*

Añadir DBU en gotas (8,76 ml, 56,92 mmol) a una disolución de 2-(4-bromofenil)fenilamina (3,53 g, 14,23 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a 0°C, seguido por la adición, también en gotas, de cloruro de isopropilsulfonyl (3,29 ml, 28,46 mmol) y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:4 para proporcionar el compuesto del título (4,93 g, 98%). Espectro de masas (m/e): 355 (M+1); 353 (M-1).

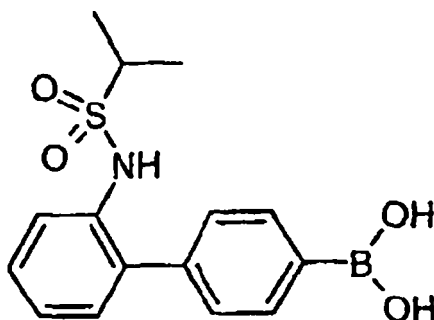
## Preparación 30

*Preparación de [(metiletil)sulfonyl][2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]fenil]amina*

Se calienta una mezcla de [2-(4-bromofenil)fenil][(metiletil)sulfonyl]amina (4,0 g, 11,22 mmol, preparación 29), bis (pinacolato)diboro (3,22 g, 12,34 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,276 g, 0,337 mmol) y acetato de potasio (3,32 g, 33,87 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (25 ml) a 80°C. Tras 16 horas añadir agua y extraer con acetato de etilo. Combinar fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y evaporar bajo presión reducida. Disolver el residuo en cloruro de metileno y lavar con una disolución de HCl 0,1N. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:3 para proporcionar el compuesto del título (4,07 g, 90%). Espectro de masas (m/e): 424 (M+23); 400 (M-1).

## Preparación 31

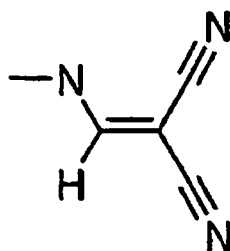
Preparación de [(metiletil)sulfonil]{2-[4-(ácido borónico)fenil]fenil}amina



Añadir peryodato de sodio (1,12 g, 5,25 mmol) seguido por una disolución de acetato de amonio 1N (8 ml) a una suspensión de [(metiletil)sulfonil] {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]fenil}amina (0,7 g, 1,75 mmol, preparación 30) en acetona (16 ml)/agua (0,8 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas. Filtrar el precipitado y evaporar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar el disolvente bajo presión reducida. Añadir hexanos y terc-butilmetiléter al residuo hasta que se forme un sólido y a continuación filtrar para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 67%). Espectro de masas (m/e): 337 (M+18); 318 (M-1).

## Preparación 32

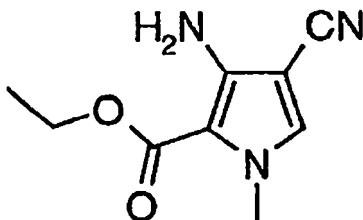
Preparación de 2-metilaminometilen-malonitrilo



Añadir metilamina (2,0M, 800,00 ml, 1,6 mol) a etoximetilen-malonitrilo (53,39 g, 0,437 mol) en dietiléter con agitación a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se concentra la reacción bajo presión reducida. Recristalizar el residuo desde etanol para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz; DMSO)  $\delta$  - 8,96 (sa, 1H), 7,87 (s, 1H), 2,94 (s, 3H).

## Preparación 33

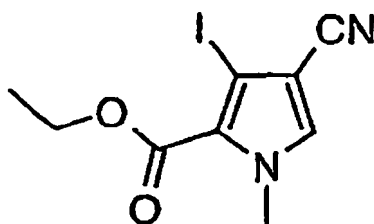
Preparación de etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir 2-metilaminometilen-malonitrilo (28,61 g, 0,267 mol, preparado en la preparación 32), bromoacetato de etilo (29,60 ml, 0,267 mol), y carbonato de potasio (36,90 g, 0,267 mol) en DMF y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 30 minutos, enfriar la mezcla de reacción hasta 50°C. Añadir etóxido de sodio en etanol (al 20%, 130 ml, 0,347 mol) y calentar hasta 90°C. Tras 30 minutos, dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y purificar el precipitado resultante por filtración en vacío para dar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 194,0 (M+1).

## Preparación 34

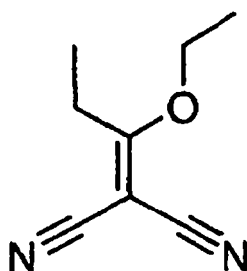
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir diyodometano (22,15 ml, 274,97 mmol) a etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (14,75 g, 76,34 mmol, preparado en la preparación 33) en acetonitrilo con agitación a temperatura ambiente. A continuación, añadir isoamilnitrito (25,65 ml, 190,92 mmol) mientras se calienta la reacción hasta 35°C. Tras completar la adición, se calienta la reacción hasta 65°C. Tras 10 minutos; enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de filtración sobre gel de sílice con cloruro de metileno y triturando el filtrado con hexano para dar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 305,2 (M+1).

## Preparación 35

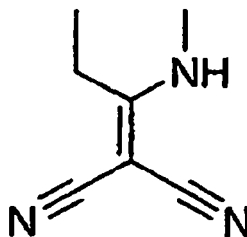
*Preparación de 2-(1-etoxi-propiliden)-malononitrilo*



Añadir malononitrilo (200,00 g, 3,03 mol) y trietilortopropionato (61,00 ml, 3,03 mol) y calentar hasta reflujo con agitación. Tras 3 horas, enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas, purificar por medio de destilación en vacío para dar el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ - 4,42 (q, 2H), 2,64 (q, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,24 (t, 3H).

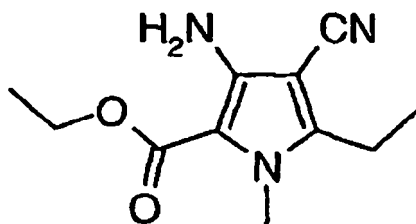
## Preparación 36

*Preparación de 2-(1-metilamino-propiliden)-malononitrilo*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 32 usando 2-(1-etoxi-propiliden)-malononitrilo preparado en la preparación 35. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ - 8,84 (sa, 1H), 3,06 (d, 3H), 2,31 (q, 2H), 1,11 (q, 3H), 1,24 (q, 3H).

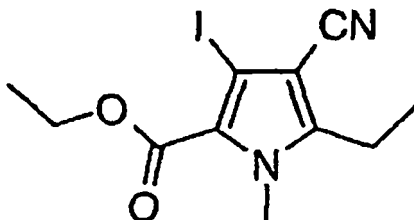
## Preparación 37

*Preparación de etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 33 usando 2-(1-metilamino-propiliden)-malononitrilo preparado en la preparación 36.

Como alternativa puede prepararse el compuesto del título por medio del siguiente procedimiento. Cargar etanol (3,40 l, desnaturalizado con tolueno al 0,5%) a un matraz de reacción de 22 l, de 3 bocas, equipado con un agitador mecánico, condensador, embudo de adición y baño de enfriamiento. Enfriar el etanol hasta 8°C y añadir etóxido de sodio (805 gramos, 11,35 mol) en porciones durante 20 minutos. En un matraz separado, combinar clorhidrato de etiléster de sarcosina (697 g, 4,54 mol), 2-(1-etoxi-propiliden)-malononitrilo (681 gramos, 4,54 mol, preparado en la preparación 35) y etanol (3,0 l) y agitar para disolver los sólidos. Añadir la disolución resultante en un matraz de 22 l durante 33 minutos mientras se mantiene aproximadamente a 11°C. Mantener la mezcla de reacción entre 10-20°C durante 3,5 horas. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, a continuación enfriar hasta 1°C. Ajustar el pH hasta 7,0 añadiendo HCl 1N (6,58 l) y agitar la suspensión resultante a 0-5°C durante 3 horas. Recoger el precipitado por filtración, aclarar la torta del filtro con agua desionizada (1,0 l) y secar en vacío a 40°C, para dar el compuesto del título en un rendimiento del 66,7%. Espectro de masas (m/e): 222,4 (M+1).

## Preparación 38

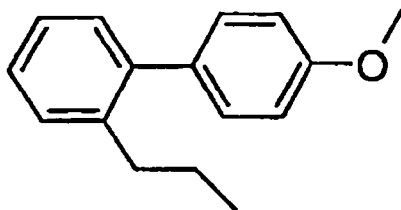
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo 44 usando etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico preparado en la preparación 37.

Como alternativa puede prepararse el compuesto del título por medio del siguiente procedimiento. Cargar el etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico preparado en la preparación 37, diyodometano y acetonitrilo en un matraz de base redonda de 22 l equipado con embudo de adición, termocupla, agitador superior y condensador. Diluir nitrato de isoamilo con heptano y cargar la disolución resultante en el embudo de adición. Calentar la mezcla de reacción hasta 78°C. Añadir 0,65 l de la disolución de nitrato de isoamilo durante 1,75 horas, momento en el que se observa fuerte evolución de nitrógeno. Suspender la adición de la disolución de nitrato de isoamilo durante aproximadamente 20 minutos para permitir la disminución de la evolución del gas. Añadir el resto de la disolución de nitrato de isoamilo durante 15 minutos. Agitar la mezcla de reacción a reflujo durante otras 2 horas, a continuación enfriar hasta temperatura ambiente. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y diluir el concentrado resultante con una mezcla de 0,2 l de pentano y 0,2 l de cloruro de metileno. Verter la mezcla resultante en una columna de gel de sílice de 4 kg que humedecida previamente con ciclohexano. Eluir la columna con 22,8 litros (5 galones) de ciclohexano y desechar el eluyente. A continuación, eluir la columna con 27,3 litros (6 galones) de una mezcla de ciclohexano:cloruro de metileno 1:1, seguido por 22,8 litros (5 galones) de ciclohexano:cloruro de metileno 3:2. Combinar estas fracciones y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Suspender el sólido resultante en 0,5 litros de heptano y agitar durante 45 minutos. Recoger el producto por filtración, aclarar con heptano y secar en vacío a 40°C para dar el compuesto del título (432,8 g) con un rendimiento de 57,6%. Espectro de masas (m/e): 333,0 (M+1).

Preparación 39

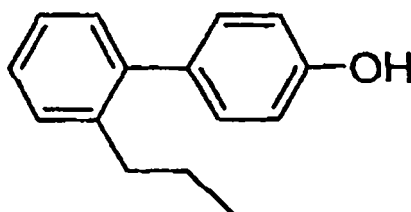
*Preparación de 4'-metoxi-2-propil-bifenilo*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el procedimiento CII usando 2-propil-feniléster del ácido trifluorometanosulfónico y ácido 4-metoxifenilborónico. CG EM: 226

Preparación 40

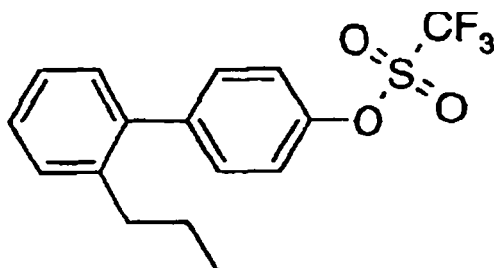
*Preparación de 4'-hidroxi-2-propil-bifenilo*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en el ejemplo E-49 usando 4'-metoxi-2-propil-bifenilo preparado en la preparación 39. CG EM: 212

Preparación 41

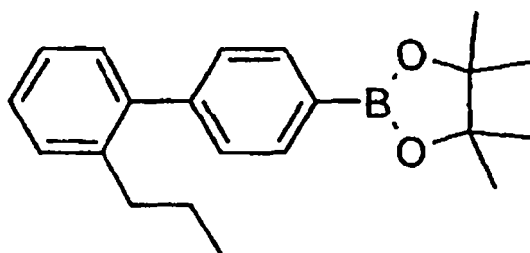
*Preparación de 2'-propil-bifenil-4-il éster de ácido trifluoro-metanosulfónico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en la preparación 13 usando 4'-hidroxi-2-propil-bifenilo preparado en la preparación 40. CG EM: 344.

Preparación 42

*Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2'-propil-bifenil-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano*

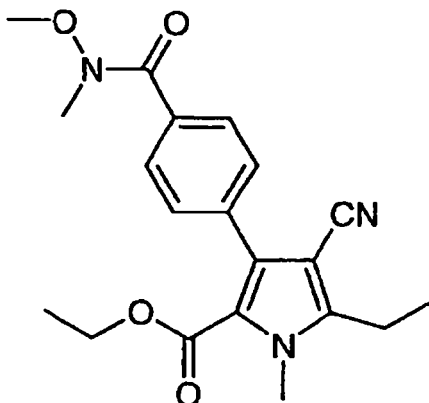


## ES 2 324 044 T3

Añadir 2'-propil-bifenil-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,06 g, 3,0 mmol, preparado en la preparación 41), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,5 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (0,12 g, 0,15 mmol), y acetato de potasio (1,4 g, 15,0 mmol) en DMF, y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 4 horas, enfriar la mezcla de reacción y verter en agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. CG EM: 322.

### Preparación 43

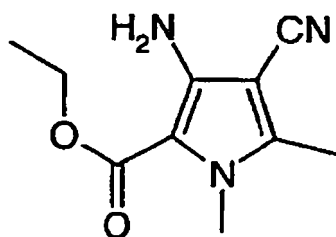
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(metoxi-metil-carbamoyl)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



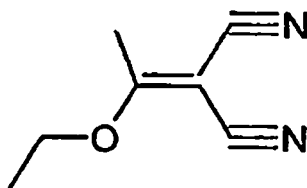
Añadir etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 3,1 mmol, preparado en el ejemplo E-157) en THF a cloruro de oxalilo (0,29 ml, 3,3 mmol) en THF seguido por 1 gota de DMF y agitar a temperatura ambiente. Tras 2 horas, concentrar hasta obtener un residuo. A continuación, añadir el residuo a clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (0,32 g, 3,3 mmol) y piridina (0,75 ml, 9,3 mmol) en cloruro de metileno con agitación. Tras 2 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 370,1 (M+1).

### Preparación 44

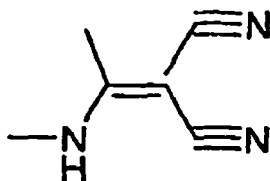
*Preparación de etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico*



*Preparación de 2-(1-etoxi-etiliden)-malononitrilo*



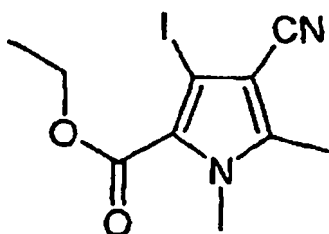
Combinar malonitrilo (50 g, 0,76 mol) y trietilortoacetato (123,3 g, 0,76 mol) y calentar a reflujo durante 3 horas mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar bajo vacío reducido para dar 125 g de un sólido. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 116 g del compuesto del título como un sólido. Espectro de masas (m/e): 136,0 (M\*); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) 4,35-4,43 (2H, dd), 3,28-3,30 (3H, s), 1,27-1,34 (3H, t).

*Preparación de 2-(1-metilamino-etiliden)-malononitrilo*

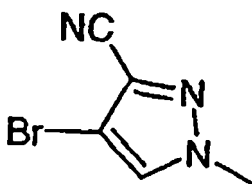
Añadir gota a gota metilamina (1120 ml, 2,6 eq.) a 2-(1-etoxi-etiliden)-malononitrilo (115 g, 0,84 mol) en éter mientras se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Agitar a esta temperatura durante 2 horas y a continuación concentrar bajo vacío reducido. Triturar el sólido resultante en acetato de etilo (400 ml) y filtrar para producir 102 g del compuesto del título como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 122,0 ( $M^*+1$ ): (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) 3,28-3,30 (3H, s), 2,14-2,16 (3H, s).

*Preparación del compuesto final del título*

Combinar 2-(1-metilamino-etiliden)-malononitrilo (60 g, 0,49 mol), etilbromoacetato (55 ml, 1 eq.), y carbonato de potasio (68,3 g, 1 eq.) en etanol absoluto (350 ml) y calentar hasta reflujo durante 3 horas mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar hasta temperatura ambiente y añadir gota a gota disolución de etóxido de sodio al 21% en peso (280 ml, 1,2 eq.) y calentar hasta reflujo durante 1 hora. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Verter en agua (500 ml) y recoger el precipitado por filtración y secar minuciosamente para dar 36,41 g de un sólido blanco. Purificar el material mediante recristalización desde acetato de etilo para proporcionar 32 g del compuesto final del título, etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico, como cristales. Espectro de masas (m/e): 208,3 ( $M^*+1$ ): (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) 4,14-4,22 (2H, dd), 3,59-3,62 (3H, s), 3,26-3,31 (3H, s), 1,21-1,26 (3H, t).

*Preparación 45**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Añadir isoamilnitrito (2,5 eq.) a etiléster del ácido 3-amino-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 44) y diyodometano (3,5 eq.) en acetonitrilo (10 ml) con agitación a 55°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Calentar lentamente la mezcla de reacción hasta 75°C y calentar a esta temperatura durante 3 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y verter en agua y extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Lavar los extractos orgánicos con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar un sólido. Recristalizar desde acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como cristales. Espectro de masas (m/e): 318,0 ( $M^*$ ). (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,31-4,38 (2H, dd), 3,83-3,86 (3H, s), 2,41-2,44 (3H, s), 1,40-1,44 (3H, t).

*Preparación 46**Preparación de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo*

## ES 2 324 044 T3

Añadir hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60% en peso, 700 mg, 17,5 mmol) en varias porciones bajo una purga de nitrógeno a una disolución de 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (2,0 g, 11,6 mmol) en 15 ml de DMF anhidro a 0°C. Agitar la reacción a 0°C durante una hora. Añadir yoduro de metilo (0,9 ml, 14,5 mmol) a la mezcla y dejar calentar con agitación hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Verter en 100 ml de agua helada y agitar durante 15 minutos. Retirar el sólido resultante y aclarar con 20 ml de agua. Secar el sólido durante la noche. Someter a cromatografía (EtOAc/hexanos 1/9-1/3) en gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,38 g, 63%), junto con una pequeña cantidad (100 mg) del bromuro regioisomérico.

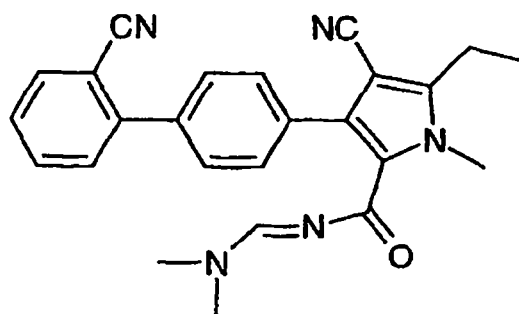
### 10 Preparación 47

*Preparación de dimetilaminometilenamida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

15

20

25



Preparar una disolución de amida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (167 mg, 0,47 mmol, preparado en el ejemplo Am-3) en 2,5 ml de dimetoximetil-dimetil-amina seca y calentar hasta reflujo bajo nitrógeno. Tras 1 hora dejar que se elimine 1 ml de disolvente por destilación de la reacción, a continuación enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Diluir la suspensión con 10 ml de hexanos, retirar por filtración el producto resultante y lavar con 5 ml de hexanos. Secar el sólido en vacío durante la noche para dar el compuesto del título (183 mg, 95%). EM(EV+, m/e) = 410 (M<sup>+</sup>+1).

35

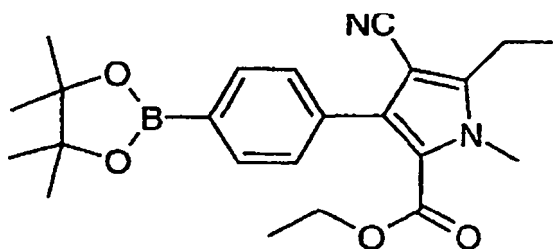
### Preparación 48

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*

40

45

50



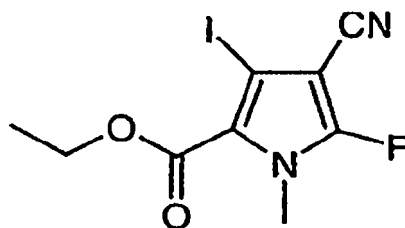
Añadir bispinacolato-diborano (3,52 mmol) y acetato de potasio (7,04 mmol) en una disolución de etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,76 mmol, preparado en el ejemplo E-247a, E-247b, o E-247c) en DMSO (17,6 ml). Desgasear la mezcla a presión reducida durante 20 minutos hasta que no se produzcan más burbujas. Recargar la atmósfera de la reacción con nitrógeno. Añadir PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0,352 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 90°C durante 18 horas. A continuación diluir con cloruro de metileno (30 ml) y lavar con agua (5 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masa (m/e): 409,1 (M+1). F<sub>r</sub> = 0,67 (EtOAc al 50% en hexanos).

60

65

## Preparación 49

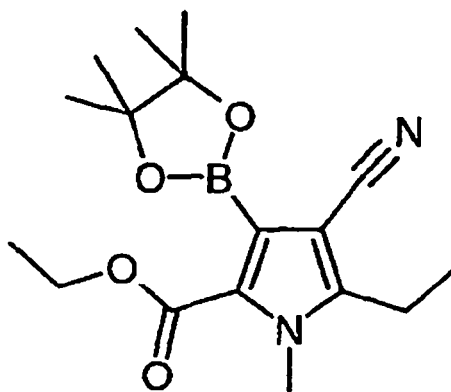
Preparación de 4-ciano-5-fluoro-3-yodo-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo



Disolver etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,69 mmol, preparado en la preparación 34) y SELECTFLUO® (4,04 mmol, 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis-(tetrafluoroborato)) en acetonitrilo (27 ml). Calentar la mezcla a 80°C durante 16 horas. Añadir H<sub>2</sub>O (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 318,9 (M-1). F<sub>r</sub> = 0,5 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Preparación 50

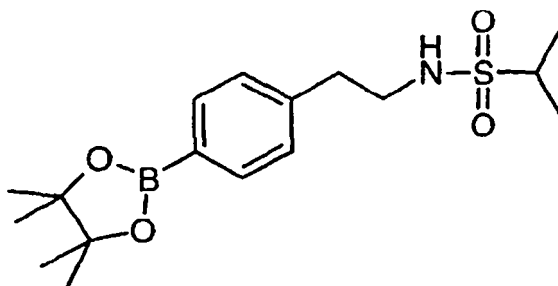
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,87 ml, 6,0 mmol) a etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,122 g, 0,15 mmol), y trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) en acetonitrilo y calentar hasta reflujo. Tras 3 horas, enfriar y verter en agua. Extraer con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,33 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 1,40 (s, 12H), 1,46 (t, 3H), 1,22 (t, 3H).

## Preparación 51

Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido propano-2-sulfónico

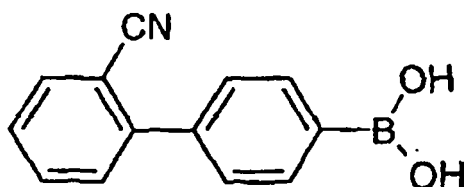


## ES 2 324 044 T3

Añadir DBU (0,79 ml, 5,3 mmol) a 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (0,5 g, 1,8 mmol), puede prepararse a partir de 4-bromofenil acetonitrilo en diclorometano y agitar a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, enfriar a 0°C y añadir isopropilsulfonilcloruro (0,22 ml, 1,95 mmol). Tras 30 minutos, dejar calentar hasta temperatura ambiente. Tras 3 horas, verter en agua y extraer con diclorometano. Lavar las fases orgánicas combinadas con HCl 1N, agua, y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (EV-) = 352,2 (M-1).

### 10 Preparación 52

#### *Preparación de ácido 4-(2-cianofenil)fenil borónico*



Se enfría THF seco (7 ml) hasta -3°C bajo nitrógeno. Se añade BuMgCl (1,1 ml, 2,2 mmol, disolución 2M en THF). A continuación se añade *n*-BuLi (2,9 ml, 4,6 mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota durante 20 min. a -3°C hasta 0°C. Tras la adición, se agita la disolución a 0°C durante 45 minutos. La disolución se enfría hasta -45°C y se trata gota a gota durante 20 min. a -45 hasta -40°C con una disolución de 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo (1 g, 3,67 mmol) en un total de 6 ml de THF. La disolución anaranjada amarillenta resultante se agita 3 horas a -40 hasta -35°C. Se extingue una alícuota de la mezcla de reacción periódicamente con HCl ac./MTBE para el análisis de HPLC (Hitachi serie 7000, columna SB fenilo, 218 nm, MeCN al 65%/agua al 35% con TFA al 0,05%, 1 ml/min). Tras 3 horas, se enfría la disolución hasta -65°C. Se añade trimetilborato (0,9 ml, 8,0 mmol) gota a gota durante 15 min. a -65 hasta -60°C. Se agita la disolución 1 hora a -60°C y a continuación dejar calentar hasta 13°C durante 1 hora. La reacción se enfría hasta 0°C y se extingue con 10 ml de HCl 1N, con agitación vigorosa durante 5 minutos. Se extrae la mezcla con 20 ml de acetato de etilo. Se lava la disolución orgánica con salmuera (25 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra para obtener 0,91 g de ácido borónico bruto (87,35% HPLC). Se calienta esto en 10 ml de tolueno hasta 90°C con agitación durante 10 minutos. Tras volver a enfriar hasta ta y a continuación hasta 10°C, se recoge el sólido por filtración y se aclara tres veces con tolueno para obtener 0,543 g del compuesto del título (98,66%, HPLC, Hitachi serie 7000, columna SB fenilo, 218 nm, MeCN al 65%/agua al 35% con TFA al 0,05%, 1 ml/min).

40

#### *Otra preparación de ácido 4-(2-cianofenil)fenil borónico*

Se enfría THF seco (7 ml) hasta -3°C bajo nitrógeno. Se añade BuMgCl (1,1 ml, 2,2 mmol, 2M en THF). A continuación se añade gota a gota *n*-BuLi (2,9 ml, 4,6 mmol, 1,6 M en hexanos) durante 20 min. a -3°C hasta 0°C. Tras la adición, se agita la disolución a 0°C durante 45 minutos. La disolución se enfría hasta -45°C y se trata gota a gota durante 20 min. a -45 hasta -40°C con una disolución de 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo (1 g, 3,67 mmol) en un total de 6 ml de THF. La disolución anaranjada amarillenta resultante se agita 2 horas a -40°C. Tras 2 horas, se deja calentar la reacción hasta -25°C durante 2,5 horas. La reacción se deja calentar hasta -8°C durante otras 2 horas (tiempo de reacción total de 6 horas tras la adición de 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo). Se enfría la disolución hasta -75°C. Se añade gota a gota trimetilborato (0,9 ml, 8,0 mmol) durante 15 min. a -75 hasta -70°C. La disolución se agita 1 hora a -70°C y a continuación se deja calentar a 5°C durante 1 hora. Se enfría la reacción hasta 0°C y se extingue con 10 ml de agua. Se agita la mezcla durante 2 minutos. A medida que se calienta comienza a tornarse oscura. Por consiguiente, se añaden 10 ml de HCl 1N con agitación vigorosa durante 2 minutos. La mezcla se extrae con 20 ml de acetato de etilo. Se lava la disolución con salmuera (25 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra para obtener 0,92 g de ácido borónico bruto (83,10%, HPLC, Hitachi serie 7000, columna SB fenilo, 218 nm, MeCN al 65%/agua al 35% con TFA al 0,05%, 1 ml/min). Se agita esto en 10 ml de tolueno 18 horas a ta. Se recoge el sólido precipitado por filtración y se aclara tres veces con tolueno para obtener 0,528 g del compuesto del título (97,97%, HPLC).

60

#### *Otra preparación de ácido 4-(2-cianofenil)fenil borónico*

Se enfría THF seco (4 ml) hasta -3°C bajo nitrógeno. Se añade BuMgCl (0,6 ml, 1,2 mmol, 2M en THE). A continuación se añade gota a gota *n*-BuLi (1,5 ml, 2,4 mmol, 1,6 M en hexanos) durante 20 min. a -3°C hasta 0°C. Tras la adición, se agita la disolución a 0°C durante 45 minutos. La disolución se enfría hasta -45°C y se trata gota a gota durante 20 min. a -45 hasta -40°C con una disolución de 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo (0,5 g, 1,9 mmol) en un total de 4 ml THF. Se deja calentar la disolución anaranjada amarillenta resultante hasta -25°C durante 1 hora. Tras 1 hora, se enfría la disolución hasta -73°C. Se añade gota a gota trimetilborato (0,43 ml, 3,87 mmol) durante 15

65

## ES 2 324 044 T3

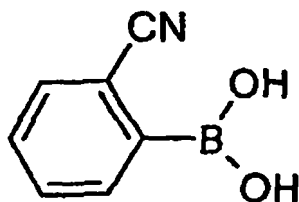
min. a  $-73^{\circ}\text{C}$ . Se agita la disolución 1 hora a  $-73^{\circ}\text{C}$ . La reacción se deja calentar hasta  $-63^{\circ}\text{C}$ . Se extingue la reacción con 5 ml de HCl 1N y se deja calentar hasta  $0^{\circ}\text{C}$  con agitación. La mezcla se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Se agita la disolución orgánica con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra para obtener 0,435 g del producto bruto. Se calienta esto en 5 ml de tolueno/heptano 1:1 a  $95^{\circ}\text{C}$  con agitación durante 10 minutos. Tras enfriar hasta  $10^{\circ}\text{C}$  y a continuación hasta  $10^{\circ}\text{C}$ , se recoge el sólido por filtración y se aclara tres veces con tolueno/heptano 1:1. El sólido se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,232 g, 95,65%, HPLC, Hitachi serie 7000, columna SB fenilo, 218 nm, MeCN al 65%/ agua al 35% con TFA al 0,05%, 1 ml/min).

### 10 Otra preparación de ácido 4-(2-cianofenil)fenil borónico

Añadir 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo (1,29 g, 0,005 moles, Preparación 61), tetrahidrofurano (52 ml), y borato de triisopropilo (2,82 gramos, 0,015 moles) en un matraz de base redonda de 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, baño de hielo seco-acetona y embudo de adición. Agitar la mezcla bajo nitrógeno y enfriar el contenido del matraz de base redonda de 3 bocas de 100 ml hasta  $-73^{\circ}\text{C}$ . Transferir una disolución de n-butil litio 1,6 M en hexanos (8,7 ml, 0,0139 moles) por medio de cánula al embudo de adición. Añadir n-butil litio (4,7 ml, 0,0075 moles) a la mezcla de reacción durante 7 minutos mientras se mantiene a  $-65^{\circ}\text{C}$  hasta  $-73^{\circ}\text{C}$ . Calentar lentamente la mezcla de reacción hasta  $-15^{\circ}\text{C}$ . Enfriar la mezcla de reacción hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Añadir gota a gota n-butil litio (3,0 ml, 0,0048 moles) a la mezcla de reacción. Calentar lentamente la mezcla de reacción hasta  $-15^{\circ}\text{C}$ . Enfriar la mezcla de reacción hasta  $-60^{\circ}\text{C}$ . Añadir gota a gota n-butil litio (1,0 ml, 0,0016 moles) a la mezcla de reacción. Calentar lentamente la mezcla de reacción hasta  $-15^{\circ}\text{C}$ . Enfriar la mezcla de reacción hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ . Añadir ácido clorhídrico 1,0 N (20 ml, 0,02 moles). Retirar el baño de hielo seco-acetona, y dejar calentar la mezcla de reacción hasta  $23^{\circ}\text{C}$ . Transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación. Separar las fases y concentrar la fase orgánica hasta un sólido bajo presión reducida (15-25 mm). Añadir agua (50 ml), NaOH 5N hasta que se observa un pH de 11,5, diclorometano (40 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). Transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación y separar las fases. Acidificar la fase acuosa y concentrar la suspensión bajo presión reducida (15-25 mm) para eliminar los disolventes orgánicos residuales. Recoger el precipitado por filtración. Secar la torta del filtro en vacío (15-25 mm) a  $45^{\circ}\text{C}$  para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 0,0013 moles) en un rendimiento del 26,9%. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500,0 MHz):  $\delta$  8,21 (s, 2H); 7,98 (dd, 1H,  $J = 1,5, 8$ ); 7,95 (d, 2H,  $J = 8$ ); 7,82 (dt, 1H,  $J = 1,5, 7,5$ ); 7,66 (d, 1H,  $J = 7$ ); 7,61 (dt, 1H,  $J = 1, 8$ ); 7,57 (d, 2H,  $J = 8$ ).

### Preparación 53

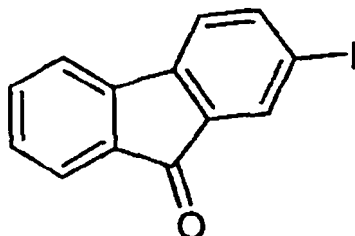
#### 35 Preparación de ácido 2-cianofenilborónico



Disolver 2-bromobenzonitrilo (fundir en baño de agua a  $65^{\circ}\text{C}$  antes de usar, 6,733 kg, 37,0 mol, 1 eq.) en THF (52,5 l) en un reactor criogénico y enfriar hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Añadir triisopropilborato (13,96 kg, 74 mol, 2 eq.). Dejar enfriar la mezcla hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  nuevamente. Añadir hexillitio (2,5M en hexano, 15,38 kg, 55,5 mol, 1,5 eq.) durante un plazo de 2 horas (temperatura interna máxima =  $69^{\circ}\text{C}$ ). Tras la adición, agitar durante 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Añadir la mezcla ( $-74^{\circ}\text{C}$ ) al agua (48 l,  $5^{\circ}\text{C}$ ) durante un plazo de 15 min. con agitación para dar una emulsión ligeramente amarilla ( $-1^{\circ}\text{C}$ ). Calentar la mezcla hasta  $23^{\circ}\text{C}$  y agitar a esta temperatura durante 90 minutos. Separar las fases. Extraer la fase acuosa con acetato de isopropilo (24 l). Combinar las fases orgánicas y volver a extraer con salmuera (22 l). Combinar las fases acuosas y acidificar hasta pH 1 con ácido sulfúrico 1M (31 l). Extraer el producto dos veces con acetato de isopropilo (41 l y 39 l). Combinar las fases orgánicas y agitar durante la noche con salmuera (21 l) a  $2^{\circ}\text{C}$ . Recoger la disolución orgánica (90 l) y destilar bajo presión reducida a  $50 - 60^{\circ}\text{C}$  para reducir el volumen hasta 10 l. Tratar la suspensión con acetato de isopropilo (11 l). Añadir metilciclohexano (20 l) a  $25^{\circ}\text{C}$ . Enfriar la suspensión hasta  $-7^{\circ}\text{C}$ . Recoger el producto precipitado por filtración. Lavar la torta del filtro con una mezcla de acetato de isopropilo (2 l) y metilciclohexano (4 l). Secar la torta del filtro en el rotovap a presión reducida a  $50^{\circ}\text{C}$  para obtener 2,997 kg del compuesto del título como un polvo blanco; rendimiento del 55% (pobre rendimiento porque algo del material se pega a la pared del reactor). RMN de  $^1\text{H}$  (disolvente- $d_x$ ):  $\delta$  7,53 (dt, 1H,  $J = 1,5 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}$ ), 7,62 (dt, 1H,  $J = 1,5 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}$ ), 7,73 (m, 2H).

## Preparación 54

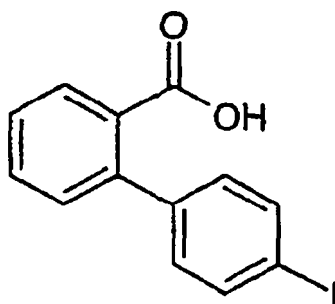
## Preparación de 2-yodofluoren-9-ona



Añadir ácido acético (45 ml), ácido sulfúrico concentrado (5,4 gramos, 0,055 moles), agua (10 ml), 9-fluorenona (9,01 gramos, 0,05 moles), yodo (6,0 gramos, 0,0237 moles), y ácido peryódico (2,85 gramos, 0,0125 moles) en un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, manto calefactor y un condensador enfriado con glicol montado con una entrada de nitrógeno. Calentar la mezcla de reacción hasta 45°C y agitar 1 hora, a continuación calentar hasta 50°C y agitar otras 2,5 horas. Calentar la mezcla hasta 60°C y añadir más ácido acético (45 ml). Agitar la mezcla de reacción durante otras 10 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas. Recoger el precipitado por filtración. Transferir la torta del filtro y el ácido acético (40 ml) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, manto calefactor y un condensador enfriado con glicol montado con una entrada de nitrógeno. Calentar la mezcla hasta 70°C y añadir más ácido acético calentando continuamente hasta que se observe una disolución transparente. Enfriar la mezcla de reacción hasta 50°C y agitar a 50°C durante 2 horas. Enfriar lentamente la mezcla de reacción hasta 25°C y agitar 1 hora. Recuperar el precipitado por filtración en vacío. Secar con aire la torta del filtro resultante para proporcionar el compuesto del título (10,2 g, rendimiento: 66,6%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500,0 MHz):  $\delta$  7,95 (d, 1H,  $J = 1,5$ ); 7,81 (dd, 1H,  $J = 2, 8$ ); 7,64 (d, 1H,  $J = 7,5$ ); 7,50 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 2H).

## Preparación 55

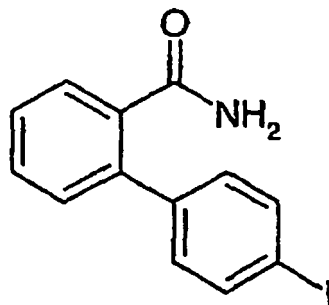
## Preparación de ácido 2-(4-yodofenil)benzoico



Añadir *tert*-butoxido de potasio (5,61 g, 0,05 moles) y dimetoxietano (67 ml) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna y una entrada de nitrógeno. Agitar la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelva el sólido. Añadir 2-yodofluoren-9-ona (1,5 gramos, 0,005 moles, preparación 54) y agitar hasta que se disuelva el sólido. Añadir agua (0,27 gramos, 0,015 moles) y agitar la mezcla de reacción a 23°C durante 1 hora. Añadir diclorometano (70 ml) y ácido clorhídrico concentrado a pH 1,0. Añadir agua (50 ml) y separar las fases. Concentrar la fase orgánica bajo presión reducida (15-25 mm) hasta un sólido, y suspender el sólido en una mezcla de hexano (5 ml) y metil-*tert*-butil éter (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Aislar el sólido por filtración y aclarar la torta del filtro con pentano. Secar en vacío los sólidos para proporcionar el compuesto del título (1,25 gramos, 0,0386 moles, rendimiento: 77,1%). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500,0 MHz):  $\delta$  7,94 (dd, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 7,82 (d ap., 2H,  $J = 8$ ); 7,66 (td, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 7,55 (td, 1H,  $J = 1, 8$ ); 7,44 (dd, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 7,22 (d ap., 2H,  $J = 8$ ).

## Preparación 56

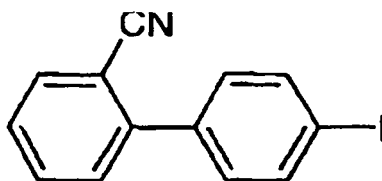
## Preparación de 2-(4-yodofenil)benzamida



Añadir ácido 2-(4-yodofenil)benzoico (12,0 gramos, 0,037 moles, preparación 55), diclorometano (60 ml), dimetilformamida (0,5 ml, 0,0065 moles), y cloruro de tionilo (5,72 gramos, 0,0481 moles) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, manto calefactor, condensador y una entrada de nitrógeno. Calentar la mezcla de reacción hasta 36°C durante 45 minutos. Añadir cloruro de tionilo (1,7 gramos, 0,0143 moles) y agitar a 36°C durante 15 minutos. Añadir tetrahidrofurano (60 ml), diclorometano (60 ml) e hidróxido de amonio concentrado (25 ml, 0,37 moles) a un matraz de 500 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna y baño de enfriamiento. Añadir el contenido del matraz de 250 ml al matraz de 500 ml durante 5 minutos mientras se limita la temperatura hasta 30°C. Enfriar la mezcla de reacción hasta 18°C y filtrar para recoger el precipitado. Retener la torta del filtro. Transferir el filtrado a un embudo de separación y separar las fases. Concentrar la fase orgánica bajo presión reducida (15-25 mm) hasta un sólido, y suspender el sólido en metil-*tert*-butil éter (25 ml). Aislar el sólido por filtración y combinar con la torta del filtro retenida de la etapa anterior. Suspender los sólidos combinados en metil-*tert*-butil éter (40 ml) a temperatura ambiente. Filtrar para aislar los sólidos. Suspender los sólidos en 50 ml agua y filtrar para recuperar los sólidos. Aclarar dos veces la torta del filtro con agua (20 ml). Secar los sólidos a 40°C bajo presión reducida (15-25 mm) para proporcionar el compuesto del título (9,7 gramos, 0,030 moles, rendimiento: 81,1%). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500,0 MHz):  $\delta$  7,82 (d, 2H),  $J = 8,8$ ; 7,58 (d, 1H,  $J = 8,2$ ); 7,54 (td, 1H),  $J = 7,7, 1,6$ ; 7,46 (td, 1H,  $J = 7,7, 1,1$ ); 7,42 (d, 1H,  $J = 7,6$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 8,8$ ); 6,91 (s, 1H); 6,62 (s, 1H).

## Preparación 57

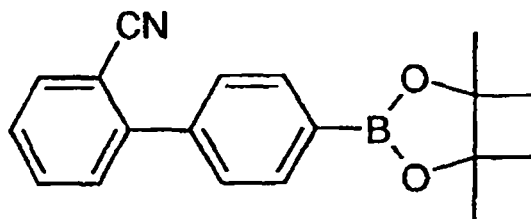
## Preparación de 2-(4-yodofenil)bencenitrilo



Añadir 2-(4-yodofenil)benzamida (4,45 g, 0,0138 moles, preparación 56), acetonitrilo (45 ml), y trietilamina (2,93 gramos, 0,0289 moles) a un matraz de 100 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, baño de agua helada y embudo de adición. Enfriar el contenido del matraz de 100 ml de base redonda de 3 bocas hasta 0°C. Añadir anhídrido trifluoroacético (3,04 gramos, 0,0145 moles) a la mezcla de reacción por medio del embudo de adición durante 5 minutos. Observar un aumento de la temperatura hasta aproximadamente 24°C, y enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C. Agitar la mezcla de reacción durante 60 minutos. Añadir agua (45 ml) y agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 60 minutos. Recoger el precipitado por filtración y aclarar la torta del filtro con agua. Secar la torta del filtro en vacío (15-25 mm) a 50°C para proporcionar el compuesto del título (4,03 g, 0,0132 moles) con un rendimiento del 95,9%. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500,0 MHz):  $\delta$  7,82 (d ap., 2H,  $J = 9$ ); 7,75 (dd, 1H,  $J = 1,5, 8$ ); 7,63 (dt, 1H,  $J = 1,5, 7,5$ ); 7,46 (d, 1H,  $J = 8$ ); 7,45 (dt, 1H,  $J = 1,5, 7,5$ ); 7,28 (d ap., 2H,  $J = 8,5$ ).

## Preparación 58

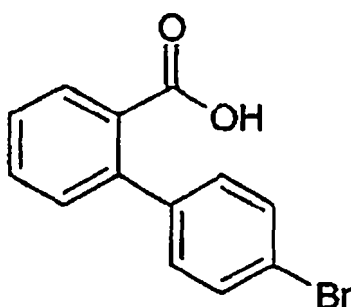
## Preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]bencenitrilo



Añadir 2-(4-yodofenil)bencenitrilo (10,0 gramos, 0,0328 moles, preparación 57), acetonitrilo (100 ml), y trietilamina (8,50 gramos, 0,084 moles) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un condensador, sonda de temperatura interna, septum, manto calefactor y agitar bajo una atmósfera de nitrógeno. Añadir borano de pinacol (6,7 gramos, 0,0524 moles) y negro de paladio (0,174 gramos, 0,00164 moles). Calentar la mezcla de reacción hasta reflujo y agitar a reflujo durante 135 minutos. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y filtrar para eliminar negro de paladio. Concentrar el filtrado hasta un sólido bajo presión reducida (15-25 mm) y disolver el sólido en acetato de isopropilo (100 ml) y agua (50 ml). Transferir la mezcla resultante a un embudo de separación y separar las fases. Desechar la fase acuosa y diluir la fase orgánica con heptano (50 ml), agua (50 ml) y diclorometano (30 ml). Separar las fases y desechar la fase acuosa. Añadir agua (50 ml) y calentar la mezcla hasta 60°C. Agitar a 60°C durante 5 minutos, a continuación separar las fases. Extraer la fase acuosa con metil-*tert*-butil éter (30 ml), separar las fases y desechar la fase acuosa. Combinar las fases orgánicas y concentrar hasta un aceite (12,5 gramos) bajo presión reducida. Disolver el aceite en una mezcla de metil-*tert*-butil éter (1,5 ml) y diclorometano (28,5 ml) y aplicar la disolución a una columna de gel de sílice de 40 gramos. Eluir la muestra de la columna usando una mezcla de metil-*tert*-butil éter (7,5 ml) y diclorometano (142,5 ml). Concentrar la disolución resultante hasta un aceite (10,2 gramos) bajo presión reducida (15-25 mm). Observar que el aceite cristaliza espontáneamente tras reposar a temperatura ambiente. Suspender el sólido resultante en pentano (30 ml) y filtrar para recuperar el sólido. Suspender los sólidos en una mezcla de metil-*tert*-butil éter (3 ml) y pentano (70 ml), a continuación filtrar la suspensión para recuperar el producto sólido. Secar el sólido en vacío a 25°C bajo presión reducida (15-25 mm). Suspender el sólido nuevamente en una mezcla de metil-*tert*-butil éter (3 ml) y pentano (50 ml), filtrar y secar el sólido a 25°C bajo presión reducida (15-25 mm) para proporcionar el compuesto del título (5,8 g, 0,019 moles) con un rendimiento del 57,9%. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500,0 MHz):  $\delta$  7,92 (d ap., 2H,  $J = 8$ ); 7,75 (dd, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 7,62 (td, 1H,  $J = 1,5, 7,5$ ); 7,55 (d ap., 2H,  $J = 8$ ); 7,50 (dd, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 7,43 (td, 1H,  $J = 1, 7,5$ ); 1,35 (s, 12H).

## Preparación 59

## Preparación de ácido 2-(4-bromofenil)benzoico

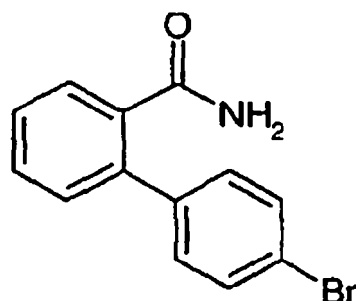


Añadir *tert*-butóxido de potasio (90,0 g, 0,80 moles) y tetrahidrofurano (350 ml) a un matraz de 1000 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador superior, sonda de temperatura interna, baño de enfriamiento y entrada de nitrógeno. Agitar la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelva el sólido. Añadir 2-bromofluoren-9-ona (20,8 gramos, 0,08 moles) y agitar durante 10 minutos. Añadir agua (4,32 gramos, 0,24 moles) gota a gota y agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se observa una reacción exotérmica hasta 39°C. Enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C y filtrar para recuperar el precipitado blancuzco. Cubrir la torta del filtro con un dique de goma durante la filtración. Retener la torta del filtro y transferir el filtrado nuevamente a un matraz de 1000 ml de base redonda. Añadir agua (50 ml) y ajustar el pH de la mezcla resultante hasta pH 1,0 añadiendo lentamente HCl concentrado (19 g, 0,193 moles) mientras se enfría para mantener a 15-20°C. Transferir la mezcla a un embudo de separación y añadir agua (30 ml). Separar las fases. Extraer la fase acuosa con tetrahidrofurano (20 ml) y combinar las fases orgánicas. Transferir la fase acuosa a un vaso de precipitados de 1000 ml. Concentrar la fase orgánica bajo presión reducida (15-25 mm) hasta un sólido amarillo (2,5 g). Retener el sólido amarillo.

Añadir tetrahidrofurano (50 ml) al vaso de precipitados de 1000 ml que contiene la fase acuosa de la etapa anterior. Agitar la mezcla usando un agitador magnético y mantener a 15-20°C usando un baño de agua helada y añadir simultáneamente el precipitado blancuzco y el HCl concentrado (61 g, 0,61 moles). Esto da una mezcla bifásica que tiene un pH de 1,65. Transferir la mezcla bifásica a un embudo de separación y separar las fases. Extraer la fase acuosa con tetrahidrofurano (20 ml), a continuación desechar la fase acuosa y combinar las disoluciones orgánicas. Concentrar la disolución combinada bajo presión reducida (15-25 mm) hasta un sólido amarillo pálido (23 g). Disolver el sólido amarillo pálido en metil-*tert*-butil éter (50 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). Extraer la disolución con agua (20 ml). Separar las fases. Desechar la fase acuosa. Concentrar la fase orgánica bajo presión reducida (15-25 mm) hasta un sólido blancuzco (20,7 g). Añadir pentano (40 ml) al sólido y agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente hasta que el sólido se divida finamente. Aislar el sólido por filtración y aclarar la torta del filtro tres veces con pentano (20 ml). Retener el filtrado. Secar con aire los sólidos para proporcionar el compuesto del título (16,7 gramos, 0,060 moles, rendimiento: 75,3%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500,0 MHz): δ 7,96 (dd, 1H, J = 1,5, 8); 7,55 (td, 1H, J = 1,5, 7,5); 7,50 (d ap., 2H, J = 9); 7,43 (td, 1H, J = 1, 8); 7,31 (dd, 1H, J = 1,5, 8); 7,18 (d ap., 2H, J = 9).

## Preparación 60

### Preparación de 2-(4-bromofenil)benzamida

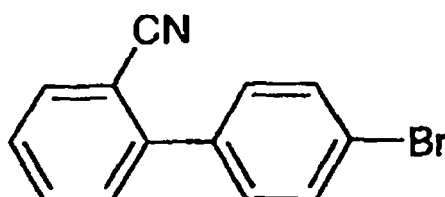


Añadir ácido 2-(4-bromofenil)benzoico (15,5 g, 0,0559 moles, preparación 59), diclorometano (78 ml), y dimetilformamida (0,5 gramos, 0,0068 moles) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un condensador, agitador magnético, sonda de temperatura interna, manto calefactor y embudo de adición. Añadir cloruro de tionilo (8,64 gramos, 0,0727 moles) a la mezcla de reacción por medio del embudo de adición durante 3 minutos. Agitar la mezcla a 40°C durante 45 minutos.

Añadir hidróxido de amonio concentrado (38 ml, 0,559 moles) y diclorometano (10 ml) a un matraz de 1000 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, baño de enfriamiento y una entrada de nitrógeno. Transferir el contenido del matraz de 250 ml al embudo de adición. Añadir la mitad del contenido del embudo de adición al matraz de 1000 ml mientras se agita y se enfría para mantener a 3-10°C. Añadir hidróxido de amonio concentrado (20 ml, 0,30 moles) al matraz de 1000 ml. Añadir el resto del contenido del embudo de adición mientras se agita y se enfría para mantener a 3-10°C. Agitar la mezcla a 3°C durante 5 minutos, a continuación añadir tetrahidrofurano (150 ml) y salmuera (30 ml) y calentar la mezcla hasta 12°C. Transferir la disolución bifásica resultante a un embudo de separación y separar las fases. Desechar la fase acuosa. Concentrar la fase orgánica hasta un sólido bajo presión reducida (15-25 mm). Suspender el sólido en agua (100 ml) y agitar la suspensión a 23°C durante 15 minutos. Filtrar la suspensión y aclarar tres veces la torta del filtro con agua (20 ml). Suspender la torta del filtro en metil-*tert*-butil éter (45 ml) y agitar a 23°C durante 10 minutos. Filtrar la suspensión y secar con aire la torta del filtro durante 5 minutos. Secar la torta del filtro en vacío (15-25 mm) a 45°C para proporcionar el compuesto del título (12,9 g, 0,0467 moles) con un rendimiento del 83,6%. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500,0 MHz): δ 7,72 (s a, 1H); 7,62 (d ap., 2H, J = 8); 7,53-7,42 (m, 3H); 7,39 (dt, 1H, J = 1, 8); 7,34 (s a, 1H).

## Preparación 61

### Preparación de 2-(4-bromofenil)bencarbonitrilo



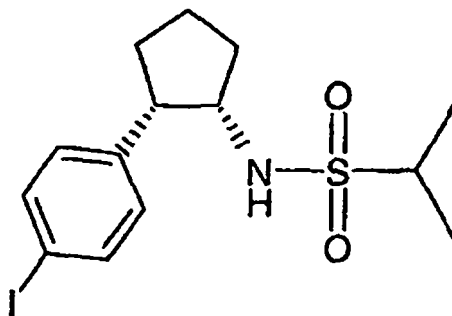
Añadir 2-(4-bromofenil)benzamida (12,0 g, 0,04345 moles, preparación 60), acetonitrilo (120 ml), y trietilamina (9,23 gramos, 0,0912 moles) a un matraz de 250 ml de base redonda de 3 bocas equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura interna, baño de agua helada y embudo de adición. Enfriar el contenido del matraz de base redonda de 250 ml hasta 3°C. Añadir anhídrido trifluoroacético (9,6 gramos, 0,0456 moles) a la mezcla de reacción por medio del embudo de adición durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calienta hasta 12-15°C. Eliminar el baño de agua helada y dejar calentar la mezcla de reacción hasta 20°C y agitar la mezcla durante 45 minutos. Añadir más anhídrido trifluoroacético (0,8 g, 0,0038 moles) y agitar la mezcla de reacción a 22°C durante 75 minutos. Añadir agua (120 ml) y enfriar la suspensión resultante hasta 3°C. Agitar la suspensión a 3°C durante 15 minutos. Recoger el precipitado por filtración y aclarar la torta del filtro tres veces con 15 ml de acetonitrilo 30% y agua 70%. Secar la torta del filtro en vacío (15-25 mm) a 45°C para proporcionar el compuesto del título (10,6 g, 0,041 moles) con un rendimiento del 94,5%. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500,0 MHz): δ 7,75 (d ap., 1H, J = 8); 7,64 (td, 1H, J = 1,5, 7,5); 7,61 (d ap., 2H, J = 8,5); 7,5-7,4 (m, 4H).

#### 15 Otra preparación de 2-(4-bromofenil)bencencarbonitrilo

Se desgasifica tres veces una mezcla de 2-yodobencencarbonitrilo, trifenilfosfina, C<sub>6</sub>PyCl (2 ml) y disolvente (16 ml) alternando el sistema de vacío central (15 segundos) y nitrógeno. Se calienta la mezcla hasta 80-90 °C bajo nitrógeno y a continuación se deja enfriar hasta ta (o debajo de 35°C). Se añade carbonato de sodio 2M, seguido por la adición de ácido 4-bromofenilborónico. Se calienta la mezcla a 79°C (heptano), 80°C (DME) ó 90°C (tolueno y 1-propanol). Periódicamente, se extrae una alícuota de la mezcla de reacción y se procesa con HCl acuoso/MTBE para HPLC (Hitachi serie 7000, columna SB fenilo, 218 nm, MeCN 75%/agua 25% con TFA al 0,05%, 1 ml/min). La reacción se detiene cuando se consume el ácido borónico y más calentamiento no aumenta la cantidad del producto (véase Tabla para el tiempo). Tras enfriar la mezcla a ta se diluye con aproximadamente 30 ml de MTBE para disolver el producto; la reacción de 1-propanol se concentra primero antes de añadir el MTBE. La mezcla se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. La disolución orgánica seca (sulfato de sodio) se concentra con el rotovap. Se disuelve el sólido residual calentando en 25 ml de heptano previamente hervido. Se elimina el material marrón sin disolver al filtrar la disolución caliente a través de un embudo de vidrio caliente/papel de filtro caliente en un Erlenmeyer caliente, aclarando varias veces el papel de filtro con un total de 5 ml de heptano caliente. La filtración se realiza en caliente para evitar que se forme el producto en el filtro de papel.

#### Preparación 62

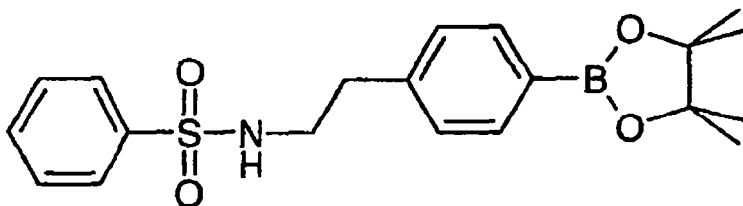
#### 35 Preparación de {2-[4-yodo-fenil]-(S,S)-ciclopentil}-amida del ácido propano-2-sulfónico



En experto en la técnica puede preparar el compuesto del título como se desvela en el Documento WO 01/42203, ejemplo 17B [nota: la estructura del ejemplo 17B en el Documento WO 01/42203, dibujada como el isómero R,R, es incorrecta. La estructura correcta se proporciona a continuación como el isómero S,S.).

#### 55 Preparación 63

#### Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido fenil-sulfónico

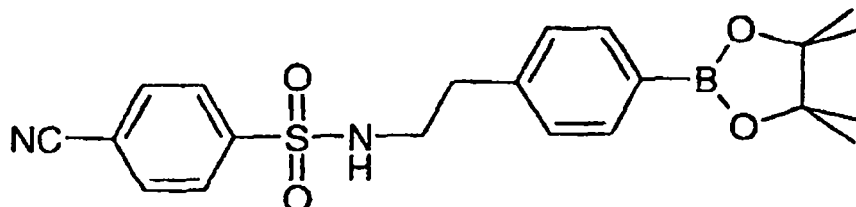


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), DBU (0,9 ml, 6 mmol) y cloruro de benceno sulfonilo (0,306 ml, 2,4 mmol). Espectro de masas = 386,1 (M-1).

### Preparación 64

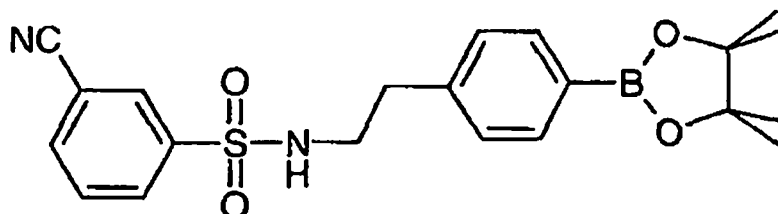
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4'-cianofenil-sulfónico*



Añadir 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol) y trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml). A continuación añadir cloruro de 4-cianobenceno sulfonilo (484 mg, 2,4 mmol) y dejar agitar la reacción a temperatura ambiente. Tras 3 horas, verter la mezcla de reacción en HCl (1N) y extraer el orgánico con EtOAc (3 x 30 ml), lavar la fase orgánica combinada con agua (30 ml), y salmuera (50 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Recristalizar el producto bruto de EtOAc:Hexanos para proporcionar el compuesto cristalino del título (714 mg, 87%). Espectro de masas (EV+) = 411,0 (M-1).

### Preparación 65

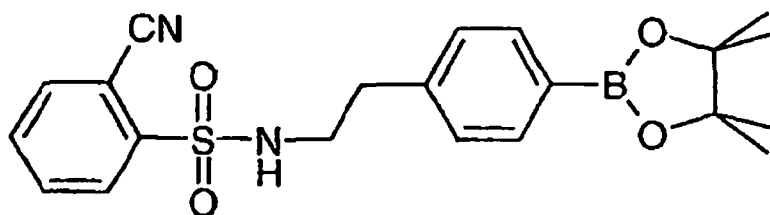
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3'-cianofenil-sulfónico*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 3-cianobenceno sulfonilo (484 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas (EV+) = 411,1 (M-1).

### Preparación 66

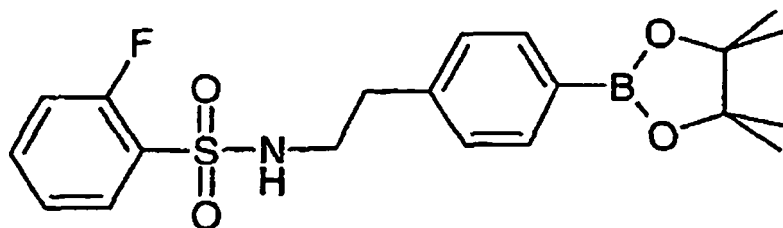
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2'-cianofenil-sulfónico*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-cianobenceno sulfonilo (484 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas (EV+) = 411,0 (M-1).

## Preparación 67

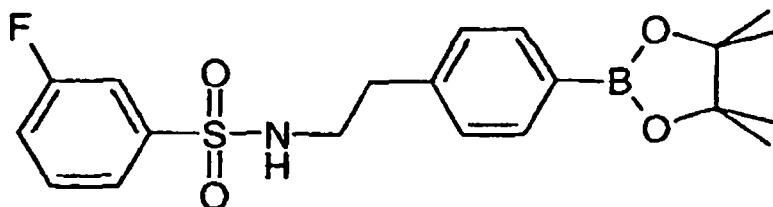
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2'-fluorofenil-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (467 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas (EV+) = 406,0 (M+1).

## Preparación 68

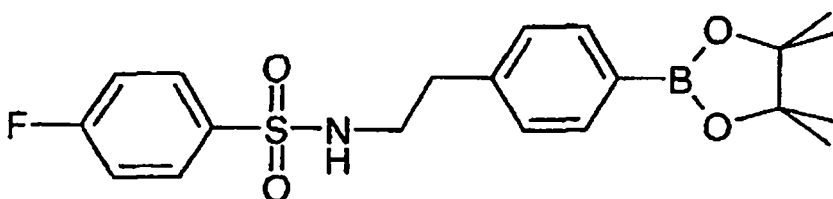
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3'-fluorofenil-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (467 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas (EV+) = 406,0 (M+1).

## Preparación 69

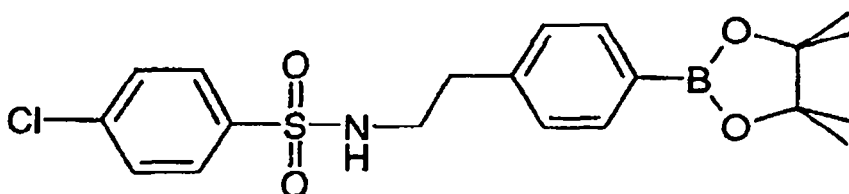
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4'-fluorofenil-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (467 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas (EV+) = 406,0 (M+1).

## Preparación 70

Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4'-clorofenil-sulfónico

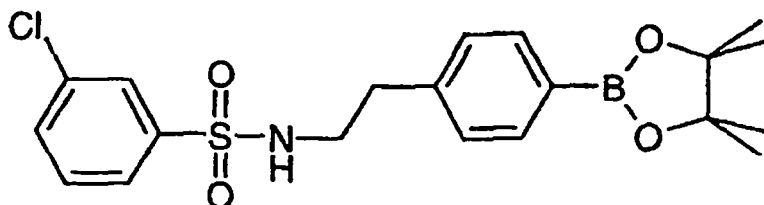


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), DBU (0,9 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (506 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas = 420,0 (M-1).

### Preparación 71

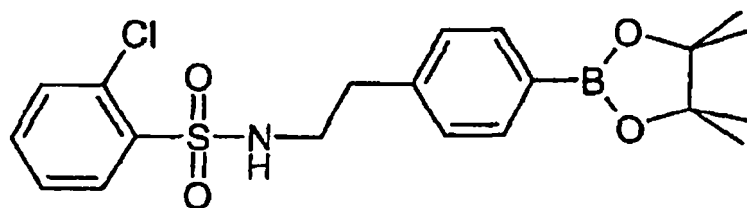
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3'-clorofenil-sulfónico*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (506 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas = 422,0 (M+1).

### Preparación 72

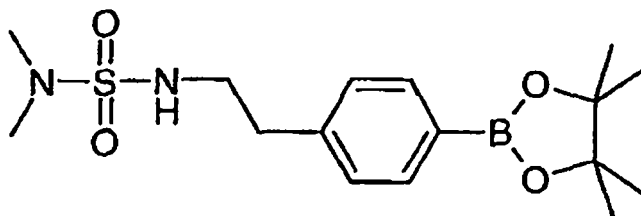
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2'-clorofenil-sulfónico*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno sulfonilo (506 mg, 2,4 mmol). Espectro de masas = 422,0 (M+1).

### Preparación 73

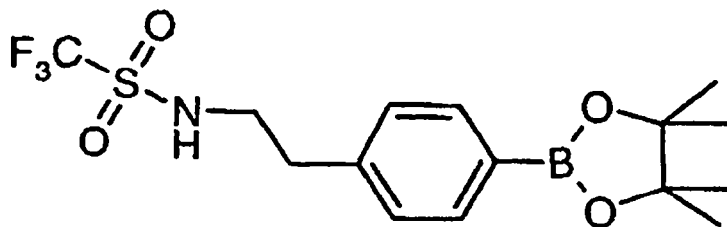
*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido N,N-dimetilamino-sulfónico*



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (567 mg, 2 mmol), trietilamina (0,837 ml, 6 mmol) y cloruro de trifluorometilsulfamoilo (0,256 ml, 2,4 mmol). Espectro de masas = 355,1 (M+1).

## Preparación 74

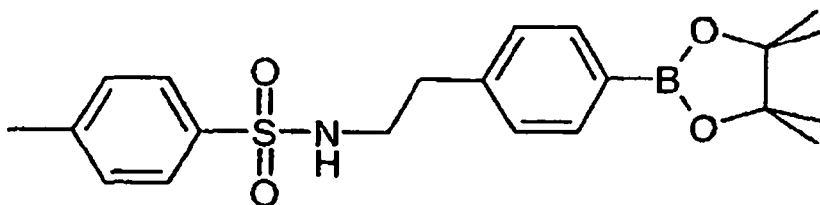
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido trifluorometano-2-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 64, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (1,1 g, 4 mmol), trietilamina (1,67 ml, 12 mmol) y cloruro de trifluorometilsulfamoilo (0,511 ml, 4,8 mmol). Espectro de masas = 378,1. (M-1).

## Preparación 75

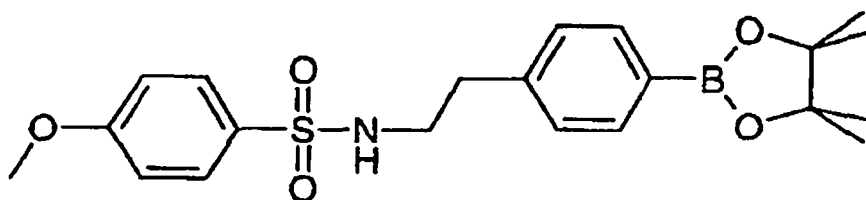
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-toluil-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (500 mg, 1,76 mmol), DBU (0,79 ml, 5,28 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (503 mg, 2,64 mmol). Espectro de masas = 402,0 (M+1).

## Preparación 76

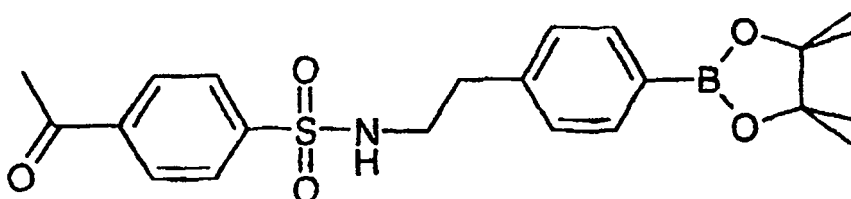
Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-metoxifenil-sulfónico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (500 mg, 1,76 mmol), DBU (0,79 ml, 5,28 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (545 mg, 2,64 mmol). Espectro de masas = 418,1 (M+1).

## Preparación 77

Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-acetilfenil-sulfónico



## ES 2 324 044 T3

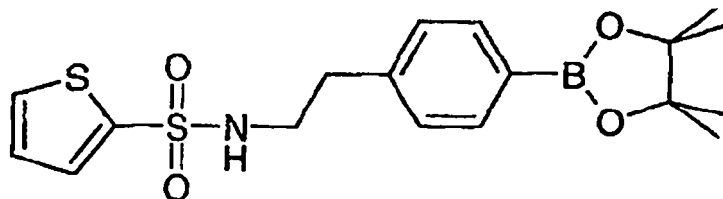
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (500 mg, 1,76 mmol), DBU (0,79 ml, 5,28 mmol) y cloruro de 4-acetilbencensulfonilo (577 mg, 2,64 mmol). Espectro de masas = 430,0 (M+1).

### 5 Preparación 78

*Preparación de {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-tiofil-sulfónico*

10

15



20

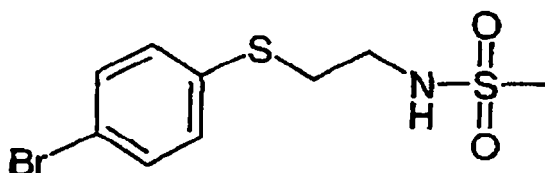
Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (500 mg, 1,76 mmol), DBU (0,79 ml, 5,28 mmol) y cloruro de 2-tiofensulfonilo (482 mg, 2,64 mmol). Espectro de masas = 392,0 (M-1).

### Preparación 79

*Preparación de N-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-etil]-metanosulfonamida*

25

30



35

Etapa A: Añadir 4-bromotiofenol (12,35 g, 65,3 mmol) y carbonato de potasio (27,0 g, 195,9 mmol) en acetona (300 ml). A continuación, añadir N-(2-bromoetil)ftalimida y agitar la reacción a temperatura ambiente. Tras 24 horas, concentrar la reacción y verter en agua. Extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Lavar las fases orgánicas combinadas con HCl (1N), agua (1 x 150 ml), y salmuera (1 x 150 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento cuantitativo que se usa en la etapa B.

40

Etapa B: Añadir el producto de la etapa A (2-(4-bromo-fenilsulfanil)-etilamina, 23,6 g, 65,1 mmol) e hidrazina (6,1 ml, 195,4 mmol) en metanol:THF (300 ml, 1:1) y agitar la reacción a temperatura ambiente. Tras 8 horas, retirar el precipitado por filtración y concentrar el producto bruto. Añadir EtOH al producto, eliminar las impurezas por filtración y concentrar el producto bruto. Añadir MeOH:diclorometano al producto, eliminar las impurezas por filtración y concentrar el producto bruto para dar 11,5 g del producto que se usa como está en la etapa C.

45

Etapa C: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando N-2-(4-bromo-tiofenil)etilamina (1 g, 4,3 mmol), DBU (1,9 ml, 12,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,4 ml, 5,2 mmol). Espectro de masas = 309,9 (M-1).

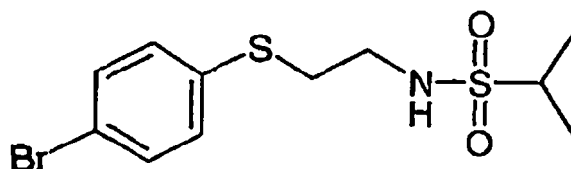
50

### Preparación 80

*Preparación de N-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-etil]-i-propanosulfonamida*

55

60



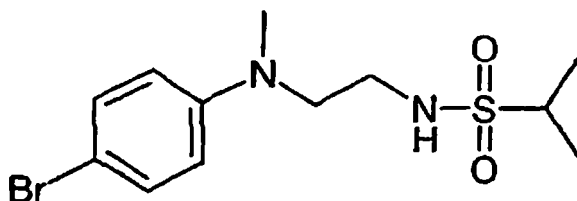
65

Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 79, usando 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-etilamina (465 mg, 2,0 mmol), trietilamina (0,836 ml, 6,0 mmol) y cloruro de i-propilsulfonilo (2,51 ml, 2,4 mmol). Espectro de masas = 337,9 (M-1).

## ES 2 324 044 T3

### Preparación 81

#### Preparación de {2-[4-bromofenil]-etil}-amida del ácido i-propil-sulfónico



Etapa A: Añadir 4-bromoanilina (5 g, 29 mmol) y cianuro de sodio (1,42 g, 29 mmol) en metanol (20 ml). Se enfría la mezcla hasta 0°C. A continuación, añadir HCl (5,8, 5N) y formaldehído (2,35 ml, 29 mmol, 30%) y agitar la reacción a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. Verter en agua. Extraer con cloruro de metileno (3 x 75). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexanos (25%) para proporcionar 3,8 g (62%) del compuesto del título que se usa como está en la etapa B.

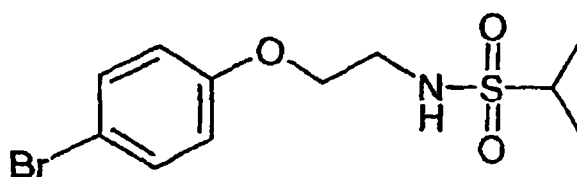
Etapa B: Añadir el producto de la etapa B (3,8 g, 18 mmol) formaldehído (15 ml, mmol en exceso) y ácido fórmico (15 ml, mmol en exceso) y agitar la reacción a reflujo. Tras 3 horas, verter en agua. Extraer con acetato de etilo (3 x 100). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexanos (25%, isocrático) para proporcionar 580 mg (14%) del compuesto del título que se usa como está en la etapa C.

Etapa C: Añadir el producto de la etapa B (580 mg, 2,57 mmol) y dimetilsulfuro de borano (0,31 ml, 3,09 mmol) en THF y agitar la reacción a reflujo. Tras 12 horas, verter en agua, enfriar y concentrar. Añadir gota a gota la disolución saturada de HCl en metanol. Recoger el precipitado por concentración. Triturar con éter dietílico para proporcionar 667 mg (98%) de la amina deseada que se usa en la etapa D.

Etapa D: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando el producto de la etapa C (A-05235-50) (667 mg, 2,5 mmol), DBU (1,1 ml, 7,5 mmol) y cloruro de i-propilsulfonilo (0,338 ml, 3 mmol). Espectro de masas = 336,9 (M+1).

### Preparación 82

#### Preparación de N-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-i-propanosulfonamida



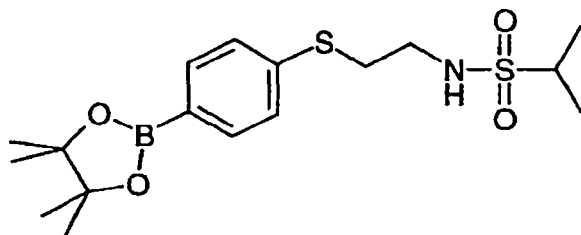
Etapa A: Añadir 4-bromofenol (5,0 g, 28,9 mmol) y carbonato de potasio (12,0 g, 86,3 mmol) en acetona (100 ml) y agitar durante 10 minutos. A continuación, añadir bromoacetronitrilo (2,4 ml, 34,7 mmol) y agitar la reacción a temperatura ambiente. Tras 12 horas, concentrar la reacción y verter en agua. Extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Lavar con agua (1 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar producto bruto. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 20%:hexanos (isocrático) para proporcionar 6 g (98%) del producto deseado que se usa en la etapa B.

Etapa B: Añadir el producto de la etapa A (6,0 g, 28,3 mmol) y dimetilsulfuro de boro (3,1 ml, 31,1 mmol) en THF (100 ml) y agitar la reacción a temperatura de reflujo. Tras 12 horas, enfriar y concentrar la reacción. Añadir lentamente la disolución saturada de HCl en metanol al residuo bruto y concentrar la disolución para obtener la sal HCl de la amina correspondiente. Triturar con éter dietílico y secar el producto para proporcionar un rendimiento cuantitativo del producto deseado, N-2-(4-bromofenoxi)etilamina, usada en la etapa C.

Etapa C: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 62, usando N-2-(4-bromo-fenoxi)etilamina (1 g, 3,9 mmol), DBU (1,7 ml, 11,7 mmol) y cloruro de i-propilsulfonilo (0,535 ml, 4,75 mmol). Espectro de masas = 323,9 (M+1).

## Preparación 83

Preparación de *N*-[2-((4(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilsulfanil)-etil]-*i*-propanosulfonamida



Añadir bis(pinacolato) diboro (412 mg, 1,62 mmol), el producto de la preparación X-2 (A-05235-134) (500 mg, 1,48 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,036 g, 0,44 mmol), y acetato de potasio (726 mg, 7,4 mmol) en dimetilformamida y calentar hasta 80°C. Tras 3 horas, enfriar y verter en agua. Extraer con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 50 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 25%:hexanos (isocrático) para proporcionar 490 mg (86%) del compuesto del título.

## Procedimiento A

**Esquema I, etapa A:** Combinar el benzaldehído sustituido correspondiente (1,0 mmol, estructura 1), 4-toluensulfonilacetanitrilo (1,0 mmol, estructura 2), una cantidad catalítica de piperidina (0,05 mmol) y ácido acético (0,2 mmol) en tolueno, y calentar hasta 110°C con agitación. Tras 1-18 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y recoger el sólido por filtración en vacío. Aclarar el sólido con tolueno y secar por filtración en vacío para proporcionar el acrilonitrilo de estructura (3).

**Esquema I, etapa B:** Añadir el acrilonitrilo (1,0 mmol, estructura 3, preparado anteriormente de manera directa) al DBU (4,0 mol) en THF y agitar a temperatura ambiente. Tras diez minutos, añadir isocianoacetato de etilo (2,0 mmol, estructura 4, Y representa etilo). Tras agitar durante 3 a 18 horas, añadir agua a las mezclas de reacción, y extraer con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas y lavar con HCl 1N, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Recristalizar el residuo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el pirrol de Fórmula IIa en la que Y representa etilo.

**Esquema I, etapa C:** Añadir el pirrol (1,0 mol, Fórmula IIa, preparado anteriormente de manera directa) al carbonato de potasio (1,1 mmol) en DMSO y agitar a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, añadir el agente alquilante (1,2 mmol, estructura 5, en la que Hal es yoduro, tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo y yoduro de *n*-propilo). Tras agitar la mezcla de reacción durante 6-18 horas, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos y lavar con HCl 1N, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Recristalizar el residuo desde acetato de etilo: hexanos para proporcionar el pirrol de Fórmula IIb.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-1 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento A.

TABLA E-1

| Ej. | Estructura | Datos                                 | M.P. |
|-----|------------|---------------------------------------|------|
| E-1 |            | espectro de masas (m/e): 331,2 (M+1). |      |
| E-2 |            |                                       |      |

TABLA E-1 (continuación)

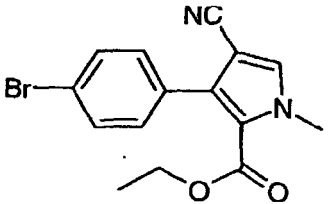
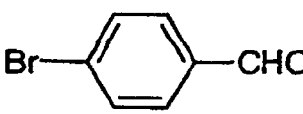
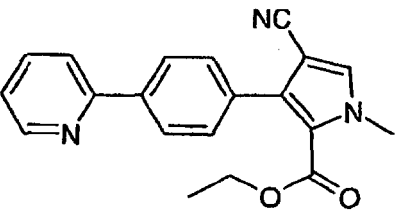
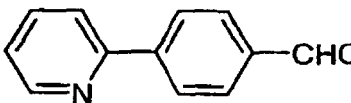
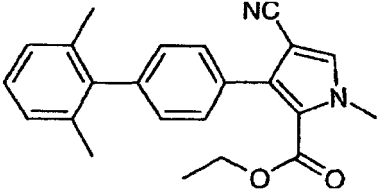
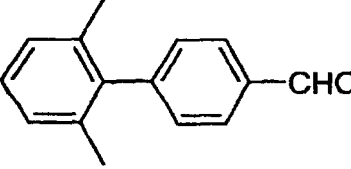
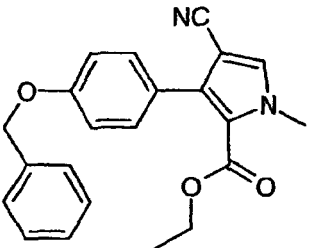
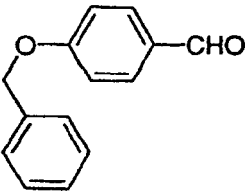
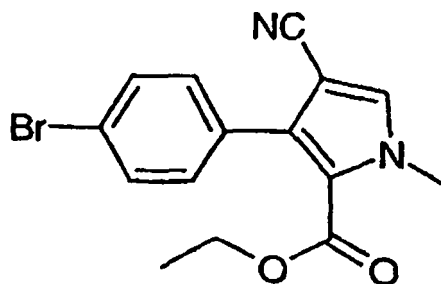
| Ej.                                | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                       | M.P.                                                                                  |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| E-3a<br>(Véase también E-3b infra) |    | espectro de masas (m/e): 333,1 (EM EI+).                                                                                                                                                    |    |
| E-4                                |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,72 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,04 (t, 3H). |    |
| E-5                                |  | espectro de masas (m/e): 359,3 (M- 1).                                                                                                                                                      |  |
| E-6a<br>(Véase también E-6b infra) |  | espectro de masas (m/e): 361,1 (M+1).                                                                                                                                                       |  |

TABLA E-1 (continuación)

| Ej.  | Estructura | Datos                                 | M.P. |
|------|------------|---------------------------------------|------|
| E-7  |            | espectro de masas (m/e): 345,4 (M+1). |      |
| E-8  |            | espectro de masas (m/e): 359,4 (M+1). |      |
| E-9  |            | espectro de masas (m/e): 379,3 (M+1). |      |
| E-10 |            | espectro de masas (m/e): 389,2 (M+1). |      |

## Ejemplo E-3b

Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



## Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-2-(toluen-4-sulfonyl)-acrilonitrilo

Esquema I, etapa A: Se calienta una disolución de 4-bromobenzaldehído (100,00 g, 0,54 mol), p-toluensulfonilacetronitrilo (105,52 g, 0,54 mol), piperidina (2,70 ml, 0,027 mol), y ácido acético (9,30 ml, 0,162 mol) en tolueno (1.000 ml) a reflujo durante 1 hora, usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. A medida que la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se genera un sólido amarillo de la solución. Se recoge el sólido por filtración en vacío, se lava con tolueno fresco y se seca bajo filtración en vacío para dar el compuesto del título (142,26 g, rendimiento: 72%) como un sólido amarillo: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,47 (s, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,14 (s, 1H).

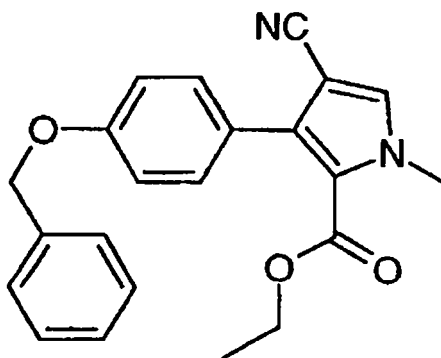
*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico*

Esquema I, etapa B: Se trata una disolución de 3-(4-bromo-fenil)-2-(toluen-4-sulfonyl)-acrilonitrilo (38,76 g, 0,107 mol, preparado anteriormente de manera directa) en THF anhidro (500 ml) con DBU (65,00 ml, 0,434 mol), seguido por isocianoacetato de etilo (25,00 g, 0,214 mol). La mezcla de reacción resultante de color marrón oscuro se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua (1.000 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 250 ml cada una). Se lavan las fases orgánicas combinadas con HCl 1N (250 ml), agua (250 ml), salmuera (250 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, a continuación se concentra en vacío para dar un sólido blancuzco. Se disuelve el sólido en una cantidad mínima de EtOAc, a continuación se trata con hexanos en exceso, causando la generación de un sólido. Se recupera el sólido por filtración en vacío, se lava con hexanos y se seca bajo filtración en vacío para dar el compuesto del título (23,90 g, rendimiento bruto: 69,9%) como un sólido blancuzco: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 9,70 (sa, 1H).

*Preparación del compuesto final del título*

Esquema I, etapa C: Se trata una disolución de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (41,59 g, 0,130 mol) en DMSO (400 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,76 g, 0,143 mol). La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante varios minutos y a continuación se trata con yodometano (9,75 ml, 0,156 mol). La mezcla de reacción resultante se deja en agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, posteriormente se vierte en agua (2.000 ml) y se extrae con EtOAc (4 x 500 ml cada una). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 1.000 ml cada una), salmuera (700 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, a continuación se concentra en vacío para dar un sólido blancuzco. Se disuelve el sólido en una cantidad mínima de EtOAc, a continuación se trata con hexanos en exceso, causando la generación de un sólido. Se recupera el sólido por filtración en vacío, se lava con hexanos y se seca bajo filtración en vacío para dar el compuesto final del título, etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, (33,45 g, rendimiento: 77%) como un sólido blancuzco: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (t, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,52 (d, 2H); EM(EV): m/z 333,1 (M + H<sup>+</sup>). Anal. calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 54,07; H 3,93; N 8,40; Br 23,98. Hallado C 53,91; H 3,93; N 8,35; Br 24,06.

## Ejemplo E-6b

*Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico**Preparación de 3-(4-benciloxi-fenil)-2-(toluen-4-sulfonyl)-acrilonitrilo*

Esquema I, etapa A: Se calienta una disolución de 4-benciloxibenzaldehído (174,37 g, 0,821 mol), p-toluensulfonilacetoneitrilo (160,40 g, 0,821 mol), piperidina (4,10 ml, 0,041 mol) y ácido acético (14,10 ml, 0,246 mol) en tolueno (1,500 ml) a reflujo durante 2 horas, usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. La mezcla de reacción resultante se deja enfriar a continuación hasta temperatura ambiente, y posteriormente se concentra en vacío para dar un residuo sólido. El sólido se agita en hexanos en exceso, a continuación se recoge por filtración en vacío, secando bajo filtración en vacío durante la noche para dar el compuesto del título (305,30 g, rendimiento: 95%) como un sólido amarillo claro: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, 4H), 7,42-7,37 (m, 7H), 7,04 (d, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); EM(EV) m/z 390,1 (M<sup>+</sup>+H).

*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico*

Esquema I, etapa B: Se trata una disolución de 3-(4-benciloxi-fenil)-2-(toluen-4-sulfonyl)-acrilonitrilo (250,43 g, 0,643 mol, preparado anteriormente de manera directa) en THF anhidro (2,500 ml) con DBU (385,00 ml, 2,574 mol), seguido por isocianoacetato de etilo (150,00 g, 1,286 mol). La mezcla de reacción resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua (4.000 ml) y la disolución resultante se separa en 2 partes iguales. Se extrae cada parte con EtOAc (3 X 800 ml cada una), a continuación se lavan las fases

## ES 2 324 044 T3

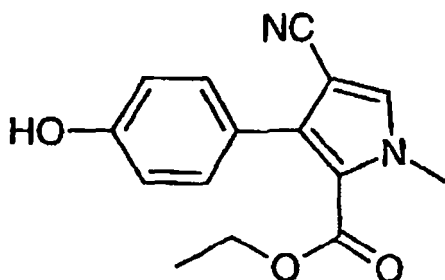
orgánicas combinadas con HCl 1N (1.000 ml), agua (1.000 ml) y salmuera (1.000 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, a continuación se concentra en vacío para dar un sólido blancuzco. Se suspende el sólido en EtOAc (200 ml), a continuación se trata con hexanos en exceso, causando la formación de un precipitado sólido. Se recupera el sólido por filtración en vacío, lavando con hexanos y secando bajo filtración en vacío para dar el compuesto del título (204,21 g, rendimiento: 91%) como un sólido blancuzco: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,44 (sa, 1H), 7,48-7,45 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,22 (t, 3H); EM(EV) m/z 347,1 (M<sup>+</sup>+H).

### Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa C: Se trata una disolución de etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (266,70 g, 0,770 mol) en DMSO (2.000 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117,06 g, 0,847 mol). La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante varios minutos, a continuación se trata con yodometano (58,00 ml, 0,931 mol). La mezcla de reacción resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden otros 0,5 eq. de yodometano (24,00 ml, 0,385 mol) y 0,6 eq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63,85 g, 0,462 mol) a la reacción. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se divide en 2 porciones iguales y se vierte cada porción en agua (2.000 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 700 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O (2 X 1000 ml cada una), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, a continuación se concentra en vacío para dar un residuo. Se suspende el residuo en EtOAc (300 ml), a continuación se trata con hexanos en exceso, causando la formación de un precipitado sólido. Se recupera el sólido por filtración en vacío, lavando con hexanos y secando bajo filtración en vacío para dar el compuesto del título, etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, (184,73 g, rendimiento: 66%) como un sólido marrón claro: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,06 (t, 3H); EM(EV): m/z 361,1 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo E-11

#### Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

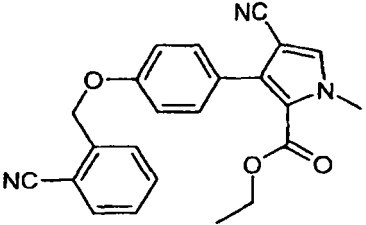


Esquema II, etapa A: Añadir una mezcla de etanol:THF 1:2 a hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (catalítico, 29,4 g) seguido por etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (97,93 g, 0,271 mol, preparado en los ejemplos E-6a o E-6b). Someter la reacción a 344,74 kPa (50 psi) de gas hidrógeno. Tras 18 horas, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 271,1 (M+1).

### Procedimiento B

Esquema II, etapa B: Añadir hidruro de sodio (1,2 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-11) en DMF a temperatura ambiente con agitación. Tras 30 minutos, añadir el agente alquilante (1,5 mmol, estructura 6). Tras 1-18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas y lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIe. Preparar el siguiente compuesto que se presenta en la Tabla E-2 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento B a partir de etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11).

TABLA E-2

| Ej.  | Estructura                                                                        | Datos:                                                                                                                                                                                                 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E-12 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ - 7,71 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,05 (t, 3H). |

## Procedimiento CI

**Esquema III:** Añadir etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-3a o E-3b), el ácido arilborónico correspondiente (1,1 mmol, estructura 7), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,03-0,10 mmol) y carbonato de sodio 2M (3-5 mmol) en 1,4-dioxano y calentar hasta 60-100°C con agitación. Tras 1-18 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y añadir agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg.

## Procedimiento CII

**Esquema IIIa:** Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-97a o E-97b), el ácido arilborónico correspondiente (1,1 mmol, estructura 7), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,03-0,10 mmol), y carbonato de sodio 2M (3-5 mmol) en 1,4-dioxano y calentar hasta 60-100°C con agitación. Tras 1-18 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y añadir agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg.

## Procedimiento Alternativo CII

**Esquema IIIa:** Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-97a o E-97b), el ácido arilborónico correspondiente (1,5 mmol, estructura 7), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,03-0,10 mmol), y carbonato de cesio 2M (3-5 mmol) en tetrahidrofurano y calentar hasta 65-70°C con agitación. Tras 1-18 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y añadir agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-3 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento CI a partir de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y el correspondiente ácido arilborónico.

TABLA E-3

| Ej.  | Estructura | Datos                                       | M.P. |
|------|------------|---------------------------------------------|------|
| E-13 |            | espectro de masas<br>(m/e): 367,1 (M+1).    |      |
| E-14 |            | espectro de masas<br>(m/e): 344,1 (EM EI+). |      |
| E-15 |            | espectro de masas<br>(m/e): 337,1 (M+1).    |      |
| E-16 |            | espectro de masas<br>(m/e): 337,1 (M+1).    |      |
| E-17 |            | espectro de masas<br>(m/e): 378,3 (M+18).   |      |
| E-18 |            | espectro de masas<br>(m/e): 373,3 (M+1).    |      |
| E-19 |            | espectro de masas<br>(m/e): 377,1 (M+1).    |      |

TABLA E-3 (continuación)

| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                        | M.P. |
|------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-20 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,76 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35- 7,42 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).               |      |
| E-21 |            | espectro de masas (m/e): 365,1 (M+1).                                                                                                                                                        |      |
| E-22 |            | espectro de masas (m/e): 349,1 (M+1).                                                                                                                                                        |      |
| E-23 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10,04 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,05 (t, 3H). |      |
| E-24 |            | espectro de masas (m/e): 349,2 (M+1).                                                                                                                                                        |      |
| E-25 |            | espectro de masas (m/e): 349,2 (M+1).                                                                                                                                                        |      |

TABLA E-3 (continuación)

| Ej.  | Estructura | Datos                                                  | M.P. |
|------|------------|--------------------------------------------------------|------|
| E-26 |            | espectro de masas<br>(m/e): 367,1 (M+1).               |      |
| E-27 |            | espectro de masas<br>(m/e): 367,1 (M+1).               |      |
| E-28 |            | espectro de masas<br>(m/e): 376,1 (FAB <sup>+</sup> ). |      |
| E-29 |            | espectro de masas<br>(m/e): 359,2 (M+1).               |      |

## Procedimiento DI

**Esquema IV:** Añadir el haluro de arilo o el triflato de arilo correspondiente (1,1 mmol, estructura 8) al bis(pinacolato)diboro (1,2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,03 mmol) y acetato de potasio (3 mmol) en DMF y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 1-4 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Añadir etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-3a o E-3b), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio(II) (0,03 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 5 mmol), y calentar hasta 80°C. Tras 1-18 horas a 80°C, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y añadir agua. Extraer la mezcla de reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos y lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-4 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DI a partir de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo E-3a o E-3b) y el bromuro de arilo o el triflato de arilo correspondiente.

ES 2 324 044 T3

TABLA E-4

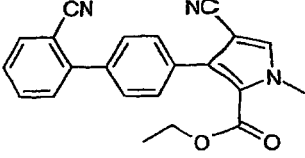
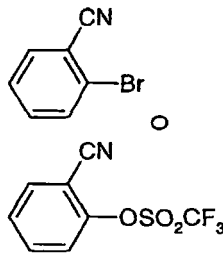
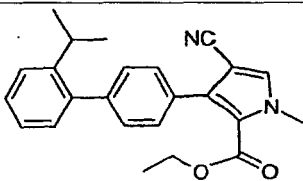
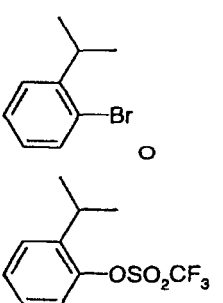
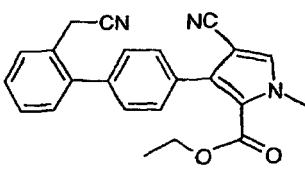
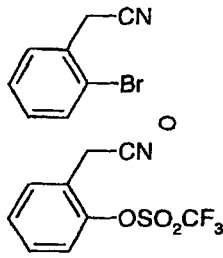
| Ej.  | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                            | M.P.                                                                                  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| E-30 |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,78 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,10 (s, 3H), 1,05 (t, 3H). |    |
| E-31 |    | espectro de masas (m/e): 373,2 (M+1).                                                                                                                                                            |   |
| E-32 |  | espectro de masas (m/e): 387,2 (M+18).                                                                                                                                                           |  |

TABLA E-4 (continuación)

| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                               | M.P. |
|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-33 |            | espectro de masas<br>(m/e): 359,2 (M+1).                                                                                                                                            |      |
| E-34 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz;<br>$\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,39-7,46 (m,<br>5H), 7,25-7,37 (m, 4H),<br>4,10 (q, 2H), 4,01 (s,<br>1H), 2,80 (q, 2H), 1,22<br>(t, 3H), 1,05 (t, 3H). |      |
| E-35 |            | Espectro de masas<br>(m/e): 373,3 (M+1).                                                                                                                                            |      |

## Procedimiento DII

Esquema III: Disolver etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,331 mmol, preparado en el ejemplo E-3a o E-3b) y ácido arilborónico (0,397 mmol, estructura 7) en DME (3,0 ml). Añadir fluoruro de cesio anhidro (1,16 mmol) a la mezcla. Desgasear la mezcla bajo presión reducida durante 20 minutos hasta que no se produzcan más burbujas. Recargar la atmósfera de la reacción con nitrógeno. Añadir  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,066 mmol). Sellar el matraz y calentar la mezcla de reacción a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 h. Añadir  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml) en la mezcla de reacción. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto de Fórmula IIg.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-5 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DII.

TABLA E-5

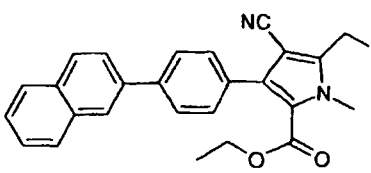
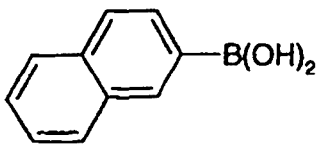
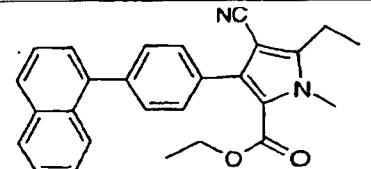
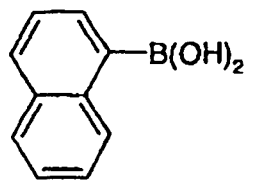
| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                    | M.P. |
|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-37 |            | espectro de masas<br>(m/e): 363,1 (M+1). $F_r = 0,1$ (50% Et <sub>2</sub> O en hexanos). |      |
| E-38 |            | espectro de masas<br>(m/e): 405,2 (M+1). $F_r = 0,1$ (50% Et <sub>2</sub> O en hexanos). |      |
| E-39 |            | espectro de masas<br>(m/e): 361,1 (M+1). $F_r = 0,1$ (33% EtOAc en hexanos).             |      |
| E-40 |            | espectro de masas<br>(m/e): 361,1 (M+1). $F_r = 0,1$ (50% EtOAc en hexanos).             |      |
| E-41 |            | espectro de masas<br>(m/e): 385,1 (M+1). $F_r = 0,3$ (50% acetona en hexanos).           |      |
| E-42 |            | espectro de masas<br>(m/e): 361,1 (M+1). $F_r = 0,2$ (50% Et <sub>2</sub> O en hexanos). |      |

## Procedimiento DIII

Esquema IIIa: Mezclar etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,399 g, 0,927 mmol, preparado en el ejemplo E-97a o E-97b), el ácido arilborónico correspondiente (1,442 mmol), [1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) complejado con cloruro de metileno (0,094 g, 0,115 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2N (4 ml, 8 mmol) y dioxano, a continuación calentar a 70°C durante 6 horas. Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con H<sub>2</sub>O, salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo primero con hexanos, a continuación con hasta EtOAc al 15%/Hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIg.

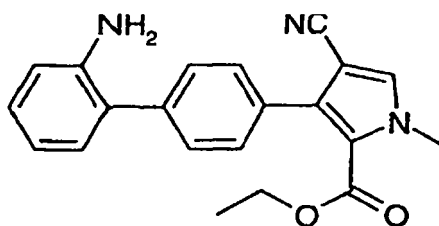
Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-6 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DIII.

TABLA E-6

| Ej.  | Estructura                                                                        | Datos                                       | M.P.                                                                                |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| E-44 |  | espectro de masas<br>(m/e): 409,2<br>(M+1). |  |
| E-45 |  | espectro de masas<br>(m/e): 409,2<br>(M+1). |  |

## Ejemplo E-46

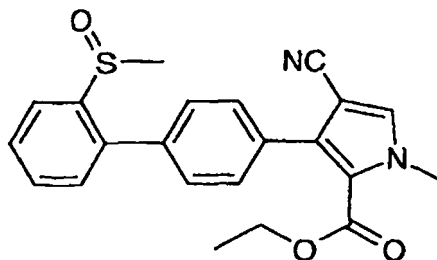
Preparación de etiléster del ácido 3(2'-amino-bifenil-4-il)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir una mezcla de etanol:acetato de etilo 1:1 a paladio sobre carbono (catalítico, 0,30 g) seguido por etiléster del ácido 3(2'-nitro-bifenil-4-il)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (3,00 g, 8,30 mmol, preparado en el ejemplo E-9) con agitación. Someter la reacción a una atmósfera de gas hidrógeno. Tras 18 horas, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 332,1 (M+1).

## Ejemplo E-47

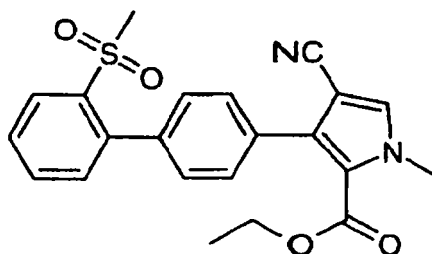
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,33 g, 0,96 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,40 g, 1,06 mmol, preparado en el ejemplo E-19) en cloroformo con agitación. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetonitrilo:cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 393,9 (M+1).

## Ejemplo E-48

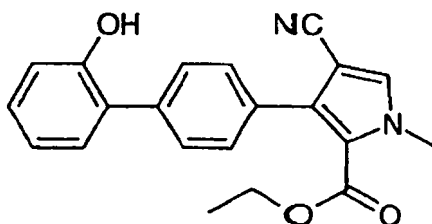
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,69 g, 2,00 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,40 g, 1,06 mmol, preparado en el ejemplo E-19) en cloroformo con agitación. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar, y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetonitrilo:cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 426,9 (M+18).

## Ejemplo E-49

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-hidroxi-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir tribromuro de boro (1,60 g, 6,39 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,10 g, 5,81 mmol, preparado en el ejemplo E-17) en cloruro de metileno a 0°C con agitación. Se deja la reacción calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua helada y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetonitrilo:cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 345,1 (M-1).

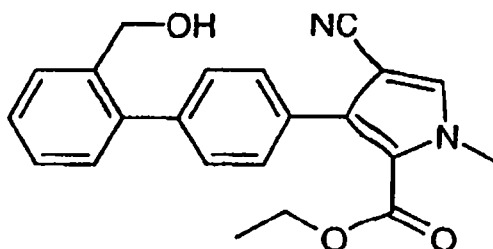
Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-7 de una manera análoga al procedimiento de O-alkilación expuesto en el Procedimiento B usando etiléster del ácido 4-ciano-3(2'-hidroxi-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico preparado en el ejemplo E-49, y el haluro de alquilo correspondiente, tal como bromuro de etilo, bromuro de n-propilo, o bromuro de isopropilo, respectivamente.

TABLA E-7

| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                                                             |
|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E-50 |            | espectro de masas (m/e):<br>375,2 (M+1).                                                                                                                                                                                          |
| E-51 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ )<br>$\delta$ - 7,60 (d, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,93-7,05 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H). |
| E-52 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ )<br>$\delta$ - 7,59 (d, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,15 (m, 9H), 1,05 (t, 3H).                        |

## Ejemplo E-53

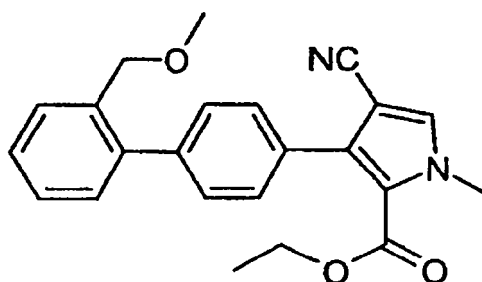
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir borohidruro de sodio (0,79 g, 2,1 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-formil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,50 g, 1,40 mmol, preparado en el ejemplo E-23) en metanol a 0°C con agitación. Tras 1 hora, dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo: hexano para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas: EI+ = 360,2.

## Ejemplo E-54

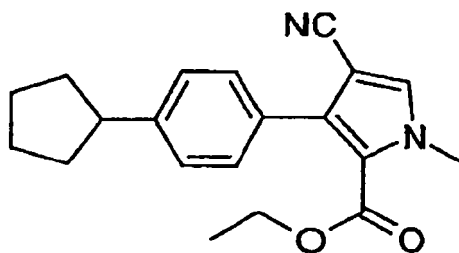
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-metoximetil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento de O-alquilación expuesto en el Procedimiento B usando yodometano y etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-53). Espectro de masas (m/e): 375,2 (M+1).

## Ejemplo E-55

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-ciclopentil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir bromuro de ciclopentilcinc (0,5 M, 7,2 ml, 3,6 mmol) al etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,50 g, 1,80 mmol, preparado en el ejemplo E-3a o E-3b), tris(dibencilidenoacetona) paladio (0) (0,06 g, 0,07 mmol), y trifenilfosfina (0,07 g, 0,27 mmol) en dioxano y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 18 horas, enfriar la mezcla de reacción, y verter en agua. Extraer la mezcla de reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 323,3 (M+1).

## Procedimiento EI

Esquema V: Añadir etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en la preparación 34), el ácido o éster arilborónico correspondiente (1,5 mmol, estructura 7), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio(II) (0,1 mmol) y fluoruro de cesio (5,0 mmol) en DME y calentar hasta 80°C con agitación. Tras 1-18 horas, enfriar y verter la mezcla de reacción en agua. Extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg'.

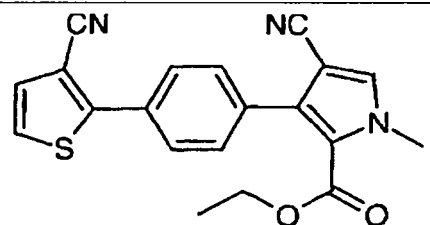
## Procedimiento EII

Esquema V: Disolver etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico o etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,331 mmol, preparado en las preparaciones 34 y 38 respectivamente) y el tiofeno-fenil-boronato sustituido correspondiente (0,397 mmol) en DME(3,0 ml). Añadir fluoruro de cesio anhidro (176 mg, 1,16 mmol) a la mezcla. Desgasear bajo presión reducida (-736,6 mm (-29 pulgadas)) durante 20 minutos hasta que no se produzcan más burbujas. Recargar con nitrógeno. Añadir PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,066 mmol). Sellar bien el matraz y calentar la mezcla a 100°C durante 16 h. Añadir H<sub>2</sub>O (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto acoplado a arilo de Fórmula IIg'.

## ES 2 324 044 T3

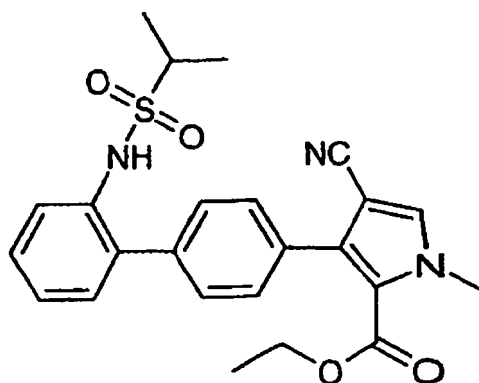
Preparar el siguiente compuesto que se presenta en la Tabla E-8 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EII.

TABLA E-8

| Ej.  | Estructura                                                                        | Datos                                    | M.P.                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|
| E-56 |  | espectro de masas<br>(m/e): 362,1 (M+1). | Prep. 25 y Prep.<br>34 |

### Ejemplo E-57

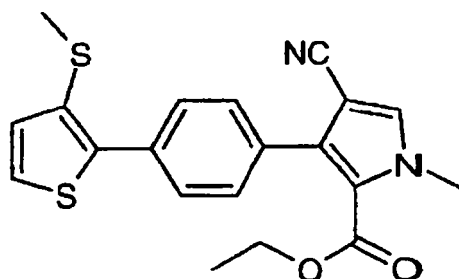
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1-metil-3-[2'-(propan-2-sulfonylamino)-bifenil-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI a partir de etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 34) y [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico (preparado en la preparación 30). Espectro de masas (m/e): 350,1 (M-1).

### Ejemplo E-58

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI usando etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 34) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(3-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (preparado en la preparación 4). Espectro de masas (m/e): 382,9. (M+1).

### Procedimiento FI

Esquema VIII: Añadir N-bromosuccinimida (1,5-3,0 mmol) al etiléster (1,0 mmol, Fórmula IIb) en THF a temperatura ambiente con agitación. Tras 18 horas, añadir agua a la mezcla de reacción y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y con-

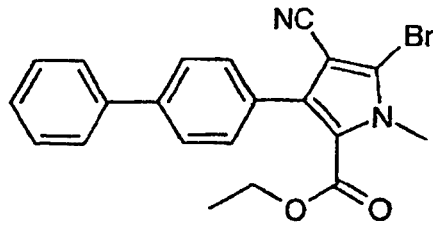
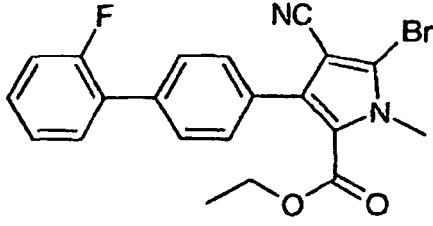
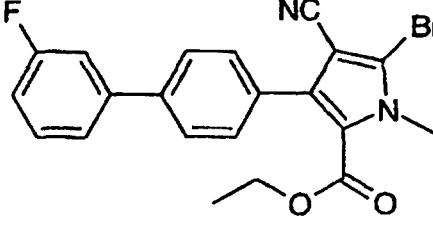
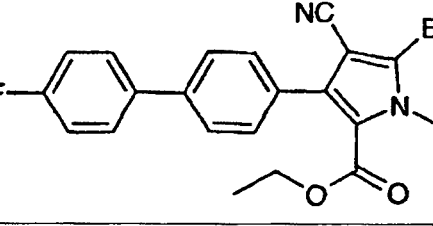
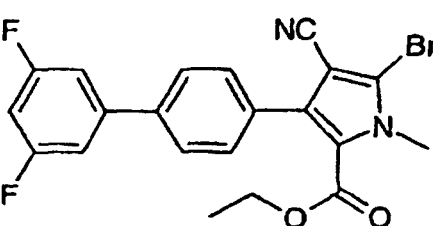
centrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIj.

#### Procedimiento FII

Esquema VIII: Disolver el etiléster (3,00 mmol, compuesto de Fórmula IIb) en THF (10 ml) y DMF (2,5 ml). Añadir *N*-bromosuccinimida (4,50 mmol) a la mezcla. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Añadir H<sub>2</sub>O (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto de Fórmula IIj.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-9 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento FI.

TABLA E-9

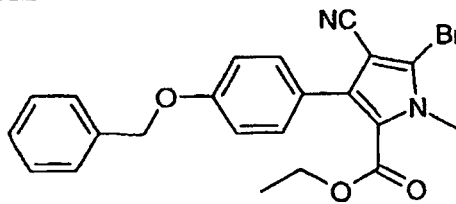
| Ej.  | Estructura                                                                          | Datos                                    | M.P. |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|
| E-59 |    | espectro de masas (m/e):<br>408,0 (M-1). | E-1  |
| E-60 |   | espectro de masas (m/e):<br>427,1 (M+1). | E-22 |
| E-61 |  | espectro de masas (m/e):<br>429,1 (M+1). | E-24 |
| E-62 |  | espectro de masas (m/e):<br>427,1 (M+1). | E-25 |
| E-63 |  | espectro de masas (m/e):<br>447,1 (M+1). | E-13 |

ES 2 324 044 T3

TABLA E-9 (continuación)

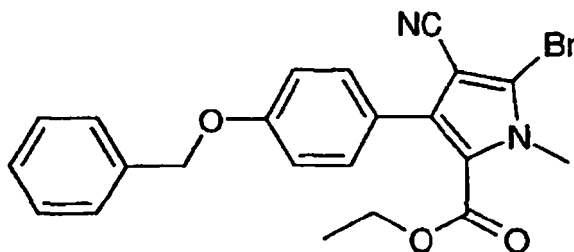
| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                       | M.P. |
|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-64 |            | espectro de masas (m/e):<br>445,1 (M+1).                                                                                                                                    | E-26 |
| E-65 |            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz;<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,57 (d, 2H),<br>7,42 (d, 2H), 7,21-7,10<br>(m, 2H), 6,98 (m, 1H),<br>4,10 (q, 2H), 4,03 (s, 3H),<br>1,05 (t, 3H). | E-27 |
| E-66 |            | espectro de masas (m/e):<br>423,1 (M+1).                                                                                                                                    | E-14 |
| E-67 |            | Sin datos físicos.                                                                                                                                                          | E-28 |
| E-68 |            | espectro de masas (m/e):<br>453,2 (M+18).                                                                                                                                   | E-30 |
| E-69 |            | espectro de masas (m/e):<br>437,2 (M+1).                                                                                                                                    | E-5  |

TABLA E-9 (continuación)

| Ej.   | Estructura                                                                        | Datos                                    | M.P.           |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| E-70a |  | espectro de masas (m/e):<br>440,1 (M+1). | E-6a o<br>E-6b |

## Ejemplo E-70b

Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-benzyloxi-fenil)-5-bromo-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se trata una disolución de etiléster del ácido 3-(4-benzyloxi-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (184,73 g, 0,512 mol, preparado en el ejemplo E-6a o E-6b) en THF anhidro (2.000 ml) con NBS (109,47 g, 0,615 mol). La mezcla de reacción resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua (2.000 ml). La disolución resultante se divide en 2 partes iguales, y se extrae cada una con EtOAc (3 X 800 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, a continuación se concentra en vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 1/3) para dar el compuesto del título (133,99 g, rendimiento: aproximadamente 60%) como un sólido blanco: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,02 (t, 3H); EM(EV): m/z 438,9.

## Procedimiento HI

Esquema IX: Añadir tetraetilestaño (2,0 mmol) al derivado de bromo (1,0 mmol, compuesto de Fórmula IIj) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,1 mmol) en HMPA y calentar la mezcla de reacción hasta 100°C con agitación. Tras 18 horas, enfriar la mezcla de reacción y verter en agua. Extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIk.

## Procedimiento HII

Se trata una disolución del etiléster del ácido 5-bromo-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico correspondiente (54,30 mmol) en THF anhidro (620 ml) con Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,609 g, 2,71 mmol) y Ligando de Hartwig (3,85 g, 5,41 mmol). Se añade lentamente una disolución 1,0 M de Et<sub>2</sub>Zn en hexanos (108,60 ml, 108,60 mmol) a través de un embudo de adición. Una vez completada la adición de Et<sub>2</sub>Zn, la mezcla de reacción resultante se deja en agitación durante 1 hora. La reacción se extingue a continuación con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se elimina el THF bajo vacío para dar un residuo. El residuo resultante se disuelve en cloruro de metileno y se filtra para eliminar el cinc, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, y las fases orgánicas se combinan y concentran en vacío. El residuo bruto se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno hasta EtOAc/Hexanos 1/3 hasta EtOAc/Hexanos 1/2 hasta EtOAc/Hexanos 1/1) para dar el compuesto del título.

Preparar los siguientes derivados de etilo que se presentan en la Tabla E-10 a partir de los derivados de bromo correspondientes de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento HII.

TABLA E-10

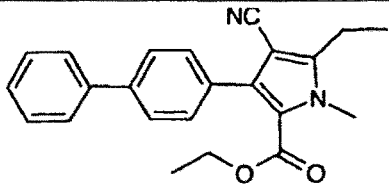
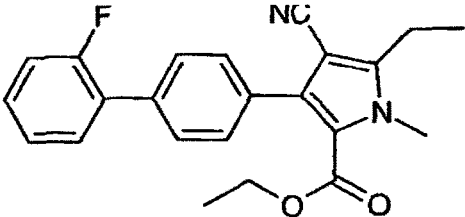
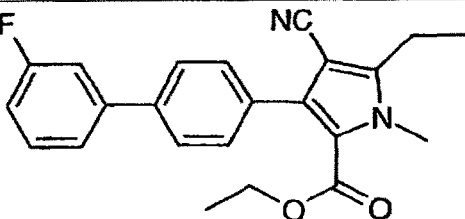
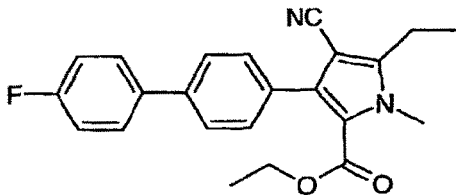
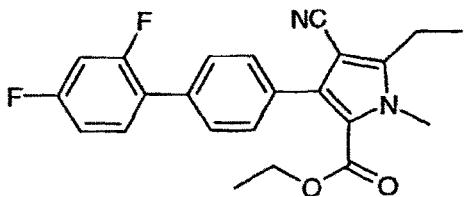
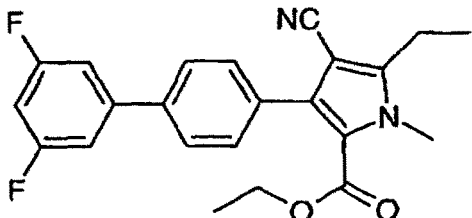
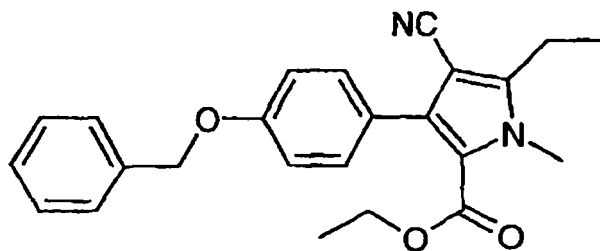
| Ej.  | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                                              | M.P. |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-71 |    | espectro de masas (m/e):<br>359,1 (M+1).                                                                                                                                                                           | E-59 |
| E-72 |    | espectro de masas (m/e):<br>394,2 (M+18).                                                                                                                                                                          | E-60 |
| E-73 |    | espectro de masas (m/e):<br>399,2 (M+23).                                                                                                                                                                          | E-61 |
| E-74 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz;<br>$\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,61-7,57 (m,<br>4H), 7,42 (d, 2H), 7,17-<br>7,12 (m, 2H), 4,10 (q,<br>2H), 3,93 (s, 3H), 2,83 (q,<br>2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t,<br>3H).              | E-62 |
| E-75 |  | espectro de masas (m/e):<br>395,1 (M+1).                                                                                                                                                                           | E-64 |
| E-76 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz;<br>$\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,57 (d, 2H),<br>7,42 (d, 2H), 7,17-7,12<br>(m, 2H), 6,84-6,78 (m,<br>1H), 4,10 (q, 2H), 3,93 (s,<br>3H), 2,84 (q, 2H), 1,30 (t,<br>3H), 1,02 (t, 3H). | E-63 |

TABLA E-10 (continuación)

| Ej.                                  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                       | M.P.                |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| E-77                                 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,57(d, 2H), 7,42(d, 2H), 7,17(m, 1H), 7,10(m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,10(q, 2H), 3,93(s, 3H), 2,84(q, 2H), 1,30(t, 3H), 1,02(t, 3H). | E-65                |
| E-78                                 |            | espectro de masas (m/e): 387,3 (M+1).                                                                                                                                                       | E-69                |
| E-79                                 |            | espectro de masas (m/e): 404,3 (M+1).                                                                                                                                                       | E-67                |
| E-80a<br>(Véase también E-80b infra) |            | espectro de masas (m/e): 389,3 (M+1).                                                                                                                                                       | E-70a<br>o<br>E-70b |

## Ejemplo E-80b

Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



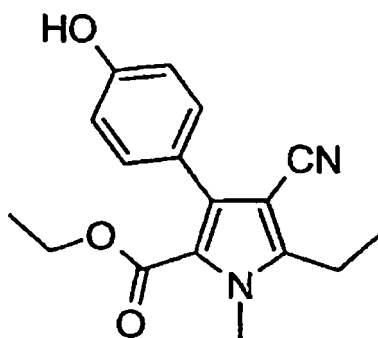
Se trata una disolución de etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-5-bromo-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (23,80 g, 54,30 mmol, preparado en el ejemplo E-70a o E-70b) en THF anhidro (620 ml) con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,609 g, 2,71 mmol) y Ligando de Hartwig (3,85 g, 5,41 mmol). Se añade lentamente una disolución 1,0 M de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en hexanos (108,60 ml, 108,60 mmol) a través de un embudo de adición. Una vez completada la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , la

## ES 2 324 044 T3

mezcla de reacción resultante se deja en agitación durante 1 hora. La reacción se extingue a continuación con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se elimina el THF bajo vacío para dar un residuo. El residuo resultante se disuelve en cloruro de metileno y se filtra para eliminar el cinc, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra, y se combinan todas las fases orgánicas y se concentran en vacío para dar un sólido rojo (72,90 g). El sólido rojo bruto (72,90 g) se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno hasta EtOAc/Hexanos 1/3 hasta EtOAc/Hexanos 1/2 hasta EtOAc/Hexanos 1/1) para dar el compuesto del título (46,38 g, rendimiento: 73%) como un sólido blanco: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,44 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

### Ejemplo E-81

#### Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se coloca una disolución de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (6,95 g) y etiléster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (23,173 g, 59,65 mmol, preparado en el ejemplo E-80a o E-80b) en una disolución de EtOH/THF 1/2 (300 ml) bajo 344,74 kPa (50 psi) de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se combina la mezcla de reacción con otra mezcla de reacción de la misma escala, y las mezclas de reacción combinadas se filtran a través de Hyflo, lavando con EtOAc. El filtrado se concentra en vacío para dar un residuo blanco. El residuo blanco se disuelve en una cantidad mínima de EtOAc, a continuación se trata con hexanos en exceso, causando la formación de un precipitado. El sólido blanco resultante se recupera por filtración en vacío, lavando con hexanos y secando bajo vacío para dar el compuesto del título (35,01 g, rendimiento: 98%) como un sólido blanco: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,06 (t, 3H); EM(EV): m/z 299,1 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), 297,1 ( $\text{M-H}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C 68,44; H 6,08; N 9,38. Hallado C 68,18, H 6,06; N 9,34.

Preparar los siguientes compuestos O-alkilados que se presentan en la Tabla E-11 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-81, y el haluro correspondiente, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento B.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA E-11

| Ej.  | Estructura | Datos                                                                                                                                                                    | M.P. (haluro) |
|------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| E-82 |            | espectro de masas<br>(m/e): 341,1 (M+1).                                                                                                                                 |               |
| E-83 |            | espectro de masas<br>(m/e): 407,1 (M+1).                                                                                                                                 |               |
| E-84 |            | espectro de masas<br>(m/e): 425,1 (M+1).                                                                                                                                 |               |
| E-85 |            | espectro de masas<br>(m/e): 376,1 (M+1).                                                                                                                                 |               |
| E-86 |            |                                                                                                                                                                          |               |
| E-87 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,32 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H). |               |

## Procedimiento II

Esquema X: Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-81), un ácido arilborónico (2,0 mmol, estructura 7), acetato de cobre (II) (2,0 mmol) y trietilamina (5,0 mmol) en cloruro de metileno a temperatura ambiente con agitación. Tras 18 horas, filtrar la mezcla de reacción a través de celite y verter el filtrado en agua. Extraer la mezcla de filtrado/agua con cloruro de metileno.

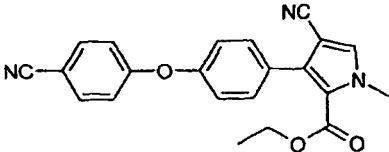
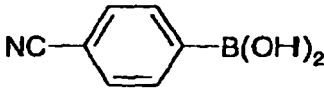
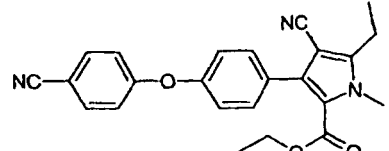
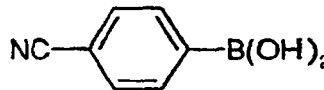
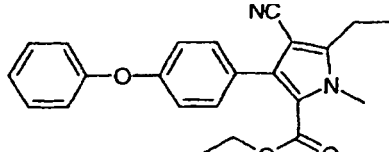
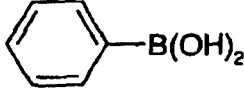
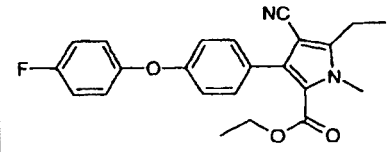
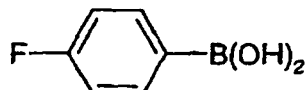
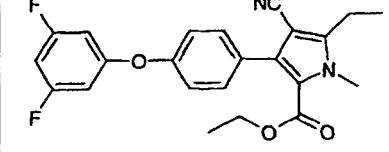
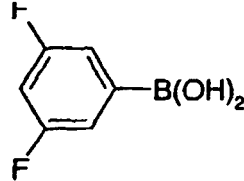
## ES 2 324 044 T3

Combinar los extractos orgánicos, lavar con HCl 1N, agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIa.

- 5 Preparar los siguientes compuestos O-arilados que se presentan en la Tabla E-12 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-81, o etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-11, y el ácido borónico correspondiente de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento II.

10

TABLA E-12

| Ej.        | Estructura                                                                          | Datos                                    | M.P.                                                                                  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 15<br>E-88 |    | espectro de masas<br>(m/e): 372,0 (M+1). |    |
| 20<br>E-89 |    | espectro de masas<br>(m/e): 400,0 (M+1). |    |
| 25<br>E-90 |  | espectro de masas<br>(m/e): 375,0 (M+1). |  |
| 30<br>E-91 |  | espectro de masas<br>(m/e): 393,0 (M+1). |  |
| 35<br>E-92 |  | espectro de masas<br>(m/e): 411,0 (M+1). |  |

### Procedimiento III

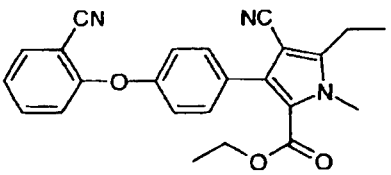
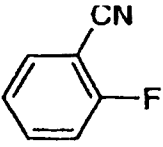
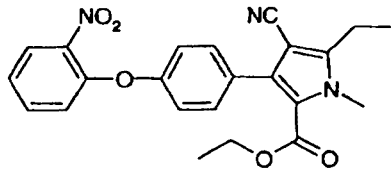
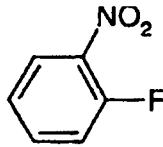
55

Esquema X, procedimiento alternativo: Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-81), el fluorobenceno sustituido correspondiente (1,0 mmol), fluoruro de potasio sobre alúmina (5,0 mmol) y 18-corona-6 (0,1 mmol) en acetonitrilo a reflujo con agitación. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIa.

60 Preparar los siguientes compuestos O-arilados que se presentan en la Tabla E-13 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-81, y el derivado de flúor correspondiente, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento III.

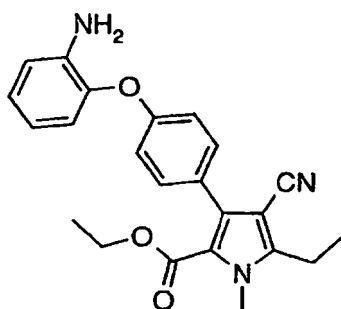
65

TABLA E-13

| Ej.  | Estructura                                                                        | Datos                                    | M.P.                                                                                |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| E-93 |  | espectro de masas<br>(m/e): 400,4 (M+1). |  |
| E-94 |  | espectro de masas<br>(m/e): 420,2 (M+1). |  |

## Ejemplo E-95

Preparación de etiléster del ácido 3-[4-(2-amino-fenoxi)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

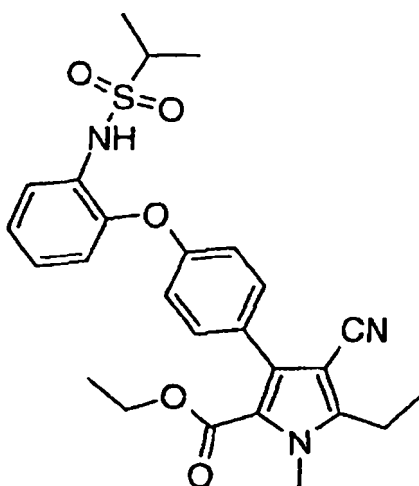


Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-46 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-94.

Espectro de masas (m/e): 390,9 (M+1).

## Ejemplo E-96

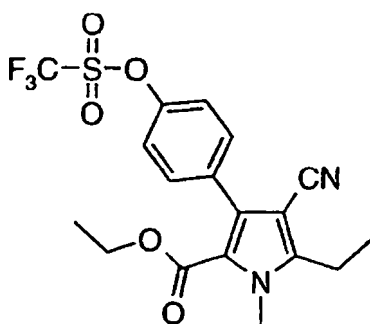
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-[2-(propan-2-sulfonilamino)-fenoxi]-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir DBU (0,29 ml, 1,92 mmol) al etiléster del ácido 3-[4-(2-amino-fenoxi)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,25 g, 0,64 mmol, preparado en el ejemplo E-95) en cloruro de metileno a temperatura ambiente con agitación. Tras 10 minutos, enfriar hasta 0°C y añadir cloruro de isopropil-sulfonilo (0,11 ml, 0,96 mmol). Agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2-6 horas. Posteriormente verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con HCl 1N, agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetonitrilo:cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,76 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

#### Ejemplo E-97a

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en la preparación 13 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81). Espectro de masas (m/e): 431,1 (EM EV<sup>+</sup>).

#### Ejemplo E-97b

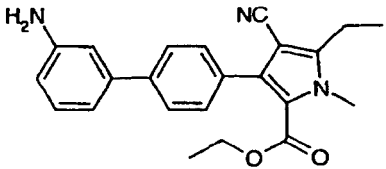
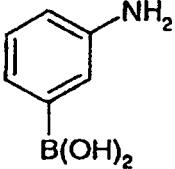
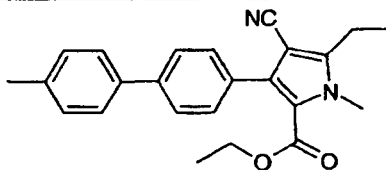
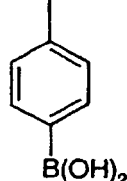
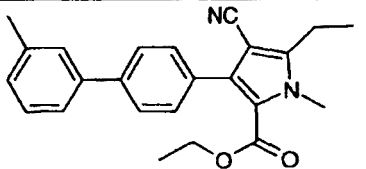
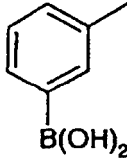
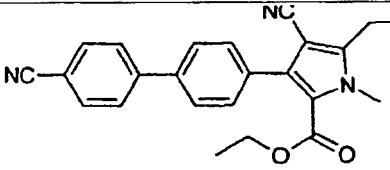
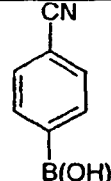
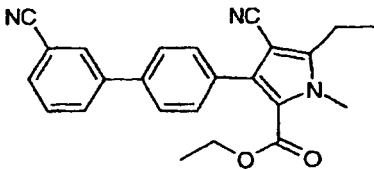
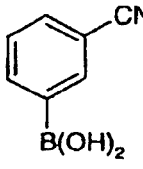
*Otra preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico*

Se trata una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (24,62 g, 82,52 mmol, preparado en el ejemplo E-81) en cloruro de metileno (400 ml) con piridina (10,00 ml, 123,64 mmol). La disolución resultante se enfría hasta aproximadamente 0°C, a continuación se trata con añadiendo gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (16,70 ml, 99,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua (1000 ml) y se extrae con cloruro de metileno (3 X 300 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 X 500 ml cada una), se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y a continuación se concentra en vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se suspende en EtOAc (aproximadamente 50 ml) y hexanos (aproximadamente 1000 ml), posteriormente se recupera por filtración en vacío, se lava con hexanos y se seca bajo filtración en vacío para dar el compuesto del título (31,38 g, rendimiento: 88%) como un sólido amarillo claro: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,96 (t, 3H); EM (EV): m/z 431,1 (M<sup>+</sup>+H). Anal. calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C 50,23; H 3,98; N 6,50; S 7,44. Hallado C 50,14; H 4,02; N 6,43; S 7,43.

Preparar los compuestos acoplados a arilo que se presentan en la Tabla E-14 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) y el ácido arilborónico correspondiente, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento CII.

ES 2 324 044 T3

TABLA E-14

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                    | M.P.                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| E-98  |    | espectro de masas<br>(m/e): 374,1 (M+1). |    |
| E-99  |    | espectro de masas<br>(m/e): 373,1 (M+1). |    |
| E-100 |    | espectro de masas<br>(m/e): 373,1 (M+1). |    |
| E-101 |   | espectro de masas<br>(m/e): 384,1 (M+1). |   |
| E-102 |  | espectro de masas<br>(m/e): 384,1 (M+1). |  |

ES 2 324 044 T3

TABLA E-14 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                      | M.P. |
|-------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-103 |            | espectro de masas<br>(m/e): 373,1 (M+1).                                                                                                                                                   |      |
| E-104 |            | espectro de masas<br>(m/e): 389,1 (M+1).                                                                                                                                                   |      |
| E-105 |            | espectro de masas<br>(m/e): 389,1 (M+1).                                                                                                                                                   |      |
| E-106 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,60-7,56 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H). |      |
| E-107 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,56 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).     |      |
| E-108 |            | espectro de masas<br>(m/e): 417,1 (M+1).                                                                                                                                                   |      |

ES 2 324 044 T3

TABLA E-14 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                    | M.P. |
|-------|------------|------------------------------------------|------|
| E-109 |            | espectro de masas<br>(m/e): 417,1 (M+1). |      |
| E-110 |            | espectro de masas<br>(m/e): 365,1 (M+1). |      |
| E-111 |            | espectro de masas<br>(m/e): 365,1 (M+1). |      |
| E-112 |            | espectro de masas<br>(m/e): 405,0 (M+1). |      |
| E-113 |            | espectro de masas<br>(m/e): 393,0 (M+1). |      |
| E-114 |            | espectro de masas<br>(m/e): 393,0 (M+1). |      |
| E-115 |            | espectro de masas<br>(m/e): 393,2 (M+1). |      |

# ES 2 324 044 T3

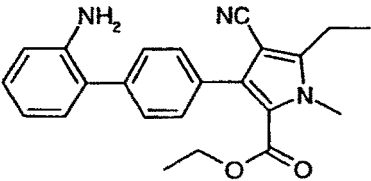
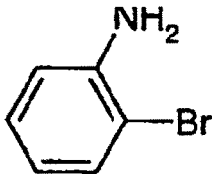
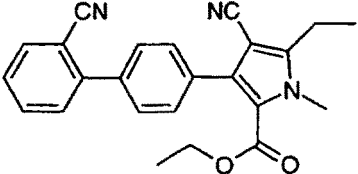
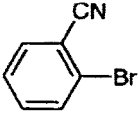
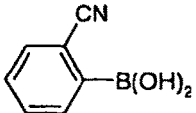
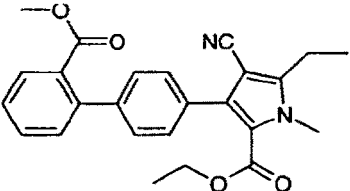
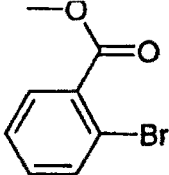
TABLA E-14 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                     | M.P. |
|-------|------------|-------------------------------------------|------|
| E-116 |            | espectro de masas<br>(m/e): 401,1 (M+1).  |      |
| E-117 |            | espectro de masas<br>(m/e): 445,9 (M+18). |      |
| E-118 |            | espectro de masas<br>(m/e): 427,0 (M+18). |      |
| E-119 |            | espectro de masas<br>(m/e): 403,16 (M+1). |      |

Preparar los compuestos acoplados a arilo que se presentan en la Tabla E-15 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) y el haluro correspondiente de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DI.

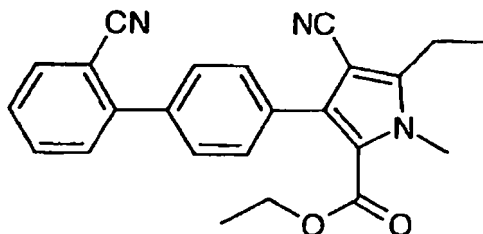
(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA E-15

| Ej.                                             | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                               | M.P.                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E-120                                           |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,50- 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H). |                                                                                                                                                        |
| E-121a<br>(véase también E-121b y E-121c infra) |   | espectro de masas (m/e): 384,1 (M+1).                                                                                                                                               |  como alternativa seguir el Procedimiento CII y comenzar con<br> |
| E-122                                           |  | espectro de masas (m/e): 434,1 (M+18).                                                                                                                                              |                                                                                                                                                      |

## Ejemplo E-121b

*Otra preparación 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo*

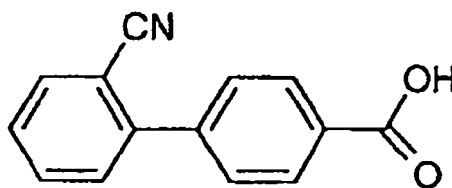


Añadir 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] bencencarbonitrilo (0,916 gramos, 0,003 moles, preparado en la preparación 58), etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,996 gramos, 0,003 moles, preparado en la preparación 38), acetato de isopropilo (14 ml) y etanol (6 ml) a un matraz de 3 bocas de 100 ml. Agitar la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y añadir negro de paladio (0,0319 gramos, 0,0003 moles). Añadir una disolución de carbonato de potasio (0,663 gramos, 0,0048 moles) en agua (6 ml). Calentar la mezcla a reflujo a 75°C durante 135 minutos. Añadir bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,045 gramos, 0,00006 moles) y seguir calentando a reflujo durante otros 105 minutos. Añadir una disolución de carbonato de potasio (0,16 gramos, 0,00116 moles) en agua y seguir calentando a reflujo durante otros 195 minutos. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y agitar durante aproximadamente 16 horas. Calentar la mezcla hasta 75°C y filtrar para eliminar el negro de paladio. Transferir el filtrado a un embudo de separación y añadir acetona (20 ml) para redissolver un precipitado y a continuación separar las fases. Desechar la fase acuosa. Concentrar la fase orgánica hasta un sólido bajo presión reducida (15-25 mm) y suspender el sólido en etanol (3 ml) y agua (7 ml). Filtrar la suspensión para recuperar el sólido, y transferir el sólido a un vial de 20 ml. Añadir etanol (12 ml) y calentar hasta reflujo. Lentamente enfriar la disolución resultante hasta aproximadamente 23°C y filtrar la suspensión resultante para recuperar el precipitado. Secar el sólido a 45°C bajo presión reducida (15-25 mm) para proporcionar el compuesto del título (0,72 g, 0,00188 moles) en un rendimiento del 62,6%. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,77 (d ap., 2H, J = 8); 7,66 (td ap., 1H, J = 1, 7,5); 7,57 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 3H); 4,10 (q, 2H, J = 6,5); 3,91 (s, 3H); 2,87 (q, 2H, J = 8); 1,32 (t, 3H, J = 7,5); 1,04 (t, 3H, J = 7).

## Ejemplo E-121c

*Otra preparación 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo*

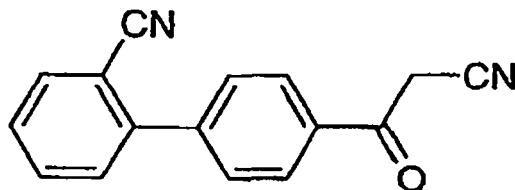
*Preparación de ácido 2'-cianobifenil-4-carboxílico*



Etapa A: Añadir 4'-metil-2-bifenilcarbonitrilo (9,66 g, 0,050 mol), permanganato de potasio (31,61 g, 0,20 mol), y una disolución de piridina en agua 1:1 (193 ml) a un matraz de 500 ml equipado con termocupla, condensador y barra de agitación magnética. Calentar la mezcla durante cinco horas a 100°C. Filtrar la mezcla de reacción a través de Hyflo y aclarar el material de vidrio y filtrar la torta con 100 ml de disolución de NaOH 1N. Combinar los filtrados y lavar con éter dietílico (1 x 100 ml) para dar tres fases. Combinar las dos fases inferiores y concentrar hasta 1/2 del volumen. Ajustar el pH a 1 usando HCl 5N. Filtrar el precipitado blanco resultante. Secar el precipitado blanco a 40°C para dar 9,41 g (84,3%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,10 (d, 2H, J = 7,9), 8,00 (d, 1H, J = 7,9), 7,84 (t aparente, 1H, J = 7,5), 3,36 (sa, 1H).

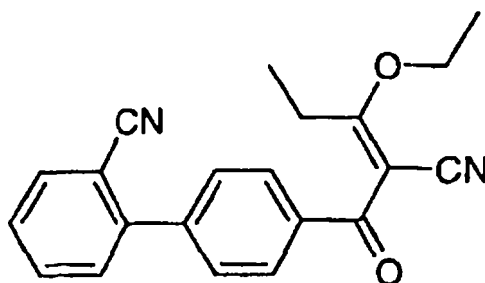
## ES 2 324 044 T3

### Preparación de 4-(2'-cianobifenil)-cianometil cetona



Etapa B: Añadir a un matraz de 500 ml con entrada de nitrógeno, ácido 2'-cianobifenil-4-carboxílico (5,00 g, 0,0224 mol, preparado en la Etapa A anterior), cloruro de metileno (125 ml), cloruro de oxalilo (2,84 g, 0,0224 mol) y 5 gotas de DMF para formar una suspensión blanca. Observar la evolución de gas desde la reacción. Agitar la reacción 16 horas a temperatura ambiente. Introducir más cloruro de oxalilo (1,42 g, 0,0112 mol) y tres gotas de DMF con agitación continua para dar inicialmente una suspensión ligera blanca que se convierte en una disolución tras tres horas. Introducir más cloruro de oxalilo (1,42 g, 0,0112 mol) y tres gotas de DMF para que la reacción se complete, y para dar el derivado de cloruro de ácido intermedio que se lleva directamente a la siguiente reacción. Añadir una disolución 1,0 M de ácido cianoacético en THF (16 ml, 0,016 mol) a un matraz de 100 ml de tres bocas equipado con entrada de nitrógeno y termocupla. Enfriar el contenido del matraz hasta -10°C. Añadir 32 ml de una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amida de litio en THF gota a gota al contenido del reactor durante 30 minutos. Agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a -10°C, a continuación añadir el cloruro de ácido (1,93 g 0,00800 mol). Observar una exotermia hasta -3°C y agitar durante 1/2 hora a -10°C. Verter la mezcla de reacción en 100 ml de HCl 1N. Agitar durante 1/2 hora y observar la evolución de gas. Extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml), combinar las fases de acetato de etilo y añadir 10 g de gel de sílice. Concentrar hasta sequedad y purificar aplicando el residuo a una almohadilla de gel de sílice. Eluir con 1,2-dicloroetano para dar 1,62 g material de grado técnico que se recristaliza desde heptano/acetato de etilo para dar 1,175 g (59,6%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400,0 MHz): δ 8,11 (d, 2H, J = 7,9); 8,02 (d, 1H, J = 7,9); 7,90-7,76 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 4,84 (s, 2H).

### Preparación de 4'-(2-Ciano-3-etoxi-pent-2-enil)-bifenil-2-carbonitrilo



Etapa C: Cargar 4-(2'-cianobifenil)-cianometil cetona (1,0 g, 4,1 mmoles, preparada en la Etapa B anterior), trietilortopropionato (0,75 g, 4,3 mmoles) y tolueno (10 ml) a un matraz de tres bocas de 25 ml montado con una trampa de Dean-Stark y una sonda de temperatura interna. Calentar la mezcla heterogénea blanca resultante hasta 115°C con eliminación azeotrópica de etanol. La mezcla de reacción se convierte en una disolución homogénea de color marrón dorado. Añadir un cristal de ácido para-toluensulfónico y agitar la mezcla de reacción a reflujo durante otros 90 minutos. Concentrar la mezcla de reacción hasta obtener un aceite rojo oscuro bajo una corriente de nitrógeno mientras se deja enfriar lentamente el recipiente de reacción. El contenido del reactor solidifica a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido rojo oscuro (1,26 g) que se usa directamente en la siguiente reacción. M/z: 329 (M-H); 301 (M-Et); 206 (M-C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO).

### Preparación del compuesto final del título

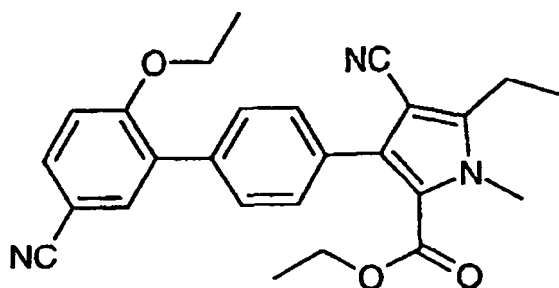
Etapa D: Cargar 4'-(2-Ciano-3-etoxi-pent-2-enil)-bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g, 3,8 mmoles, preparado en la Etapa C) y etanol absoluto (10 ml) en un recipiente de reacción para producir una mezcla heterogénea amarilla. Añadir clorhidrato de etiléster de sarcosina (0,61 g, 4,0 mmoles) y enfriar la mezcla ligeramente heterogénea resultante hasta 0°C. Añadir una disolución de etóxido de sodio en etanol (al 21% en peso, 1,5 ml, 4,0 mmoles) y agitar la mezcla de reacción durante 30 min. para neutralizar la sal HCl. Añadir otra porción de etóxido de sodio en etanol (al 21% en peso, 1,5 ml, 4,0 mmoles) y agitar la mezcla de reacción a 0°C durante otros 70 minutos. Añadir ácido clorhídrico 1N (8 ml) y agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos. Añadir agua (10 ml) y filtrar la suspensión a través de un

## ES 2 324 044 T3

embudo de vidrio fritado. Aclarar los sólidos recogidos con agua (para eliminar el NaCl), y secar el sólido amarillo bajo vacío a 50°C para dar 0,94 g de producto de grado técnico. Suspender el producto de grado técnico en etanol absoluto y filtrar a través de un embudo de vidrio fritado. Aclarar los sólidos recogidos con etanol y secar para dar 0,21 g del compuesto final del título como un sólido blancuzco. M/z: 383 (M); 311 (M-CO<sub>2</sub>Et); 296 (M-CO<sub>2</sub>Et-Me).

### Ejemplo E-123

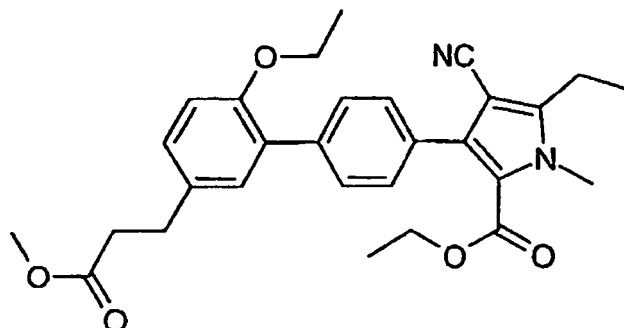
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(5'-ciano-2'-etoxi-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DI usando etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-247a o E-247b) y 3-bromo-4-etoxi-benzonitrilo (preparado en la preparación 18). Espectro de masas (m/e): 428,1 (M+1).

### Ejemplo E-124

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-[2'-etoxi-5'-(2-metoxycarbonil-etil)-bifenil-4-il]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DI usando etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-247a o E-247b) y metiléster del ácido 3-(3-bromo-4-etoxyfenil)-propiónico (preparado en la preparación 20). Espectro de masas (m/e): 489,1 (M+1).

### Procedimiento K

Esquema XI: Añadir trietilamina (3,0 mmol) al correspondiente etiléster del ácido (amino-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto de Fórmula If) en THF a temperatura ambiente con agitación. Tras 15 minutos, añadir el correspondiente cloruro de alquilácido (1,2 mmol, estructura 9) a la mezcla de reacción. Tras 2-8 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula Ig.

Preparar las amidas que se presentan en la Tabla E-16 a partir de los etilésteres de ácido (amino-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico correspondientes de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento K.

ES 2 324 044 T3

TABLA E-16

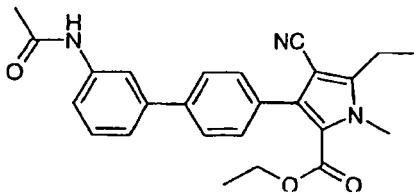
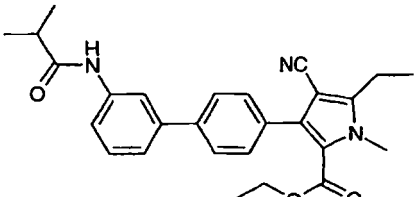
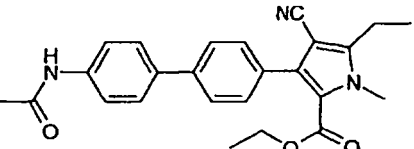
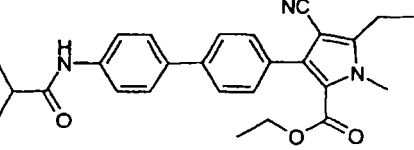
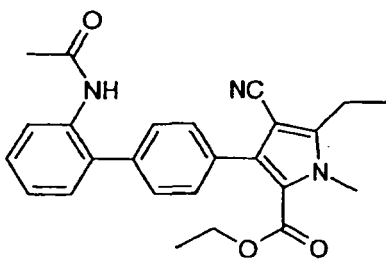
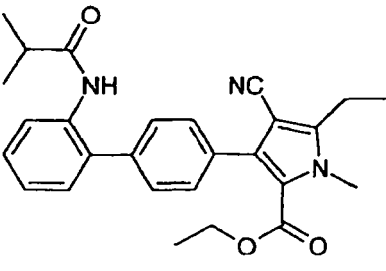
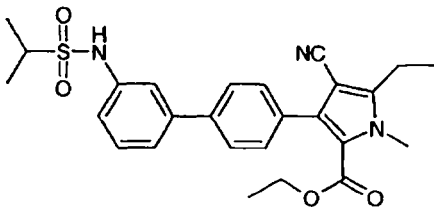
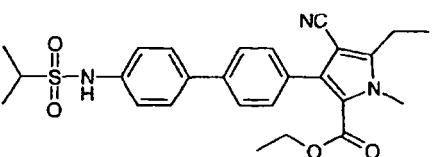
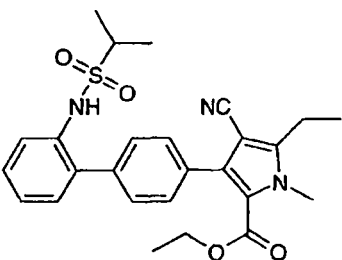
| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                                                           | M.P.                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| E-125 |    | espectro de masas (m/e): 416,1 (M+1).                                                                                                                                                                                           | E-98 y cloruro de acetilo      |
| E-126 |    | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,24 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 9H), 1,05 (t, 3H). | E-98 y cloruro de isobutirilo  |
| E-127 |  | espectro de masas (m/e): 416,1 (M+1).                                                                                                                                                                                           | E-107 y cloruro de acetilo     |
| E-128 |  | espectro de masas (m/e): 444,1 (M+1).                                                                                                                                                                                           | E-107 y cloruro de isobutirilo |

TABLA E-16 (continuación)

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                                                                       | M.P.                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| E-129 |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,23 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,24 (sa, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).               | E-120 y cloruro de acetilo     |
| E-130 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,33 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,24 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,05 (t, 3H). | E-120 y cloruro de isobutirilo |

Preparar los compuestos que se presentan en la Tabla E-17 a partir de los correspondientes etilésteres de ácido (aminobifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico y cloruro de isopropilsulfonilo de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-96.

TABLA E-17

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                                                                                             | M.P.  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| E-131 |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ )<br>$\delta$ 7,70-7,67 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,45-7,55 (m, 4H), 6,75 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).                             | E-98  |
| E-132 |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ )<br>$\delta$ 7,60-7,55 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,75 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 1,42 (d, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).                                  | E-107 |
| E-133 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ )<br>$\delta$ 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,75 (sa, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,05 (t, 3H). | E-120 |

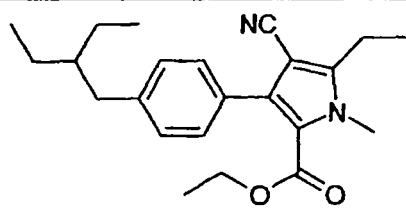
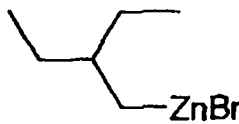
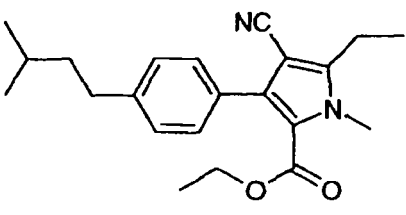
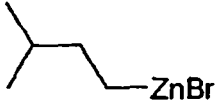
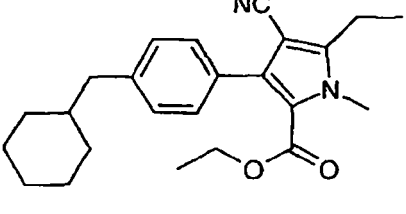
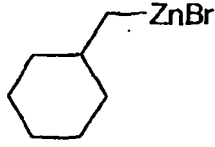
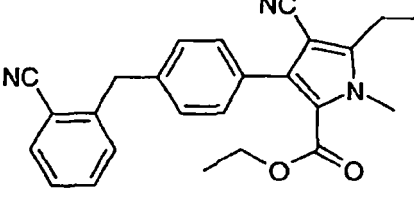
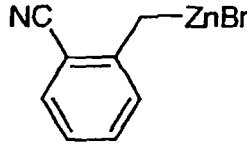
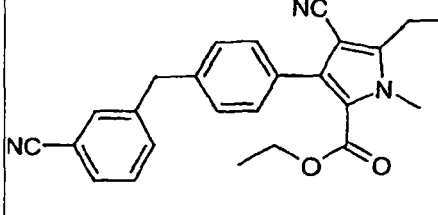
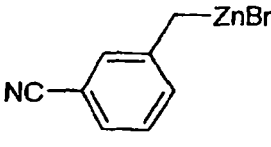
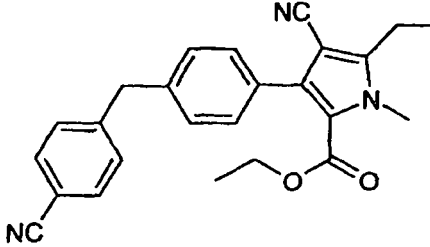
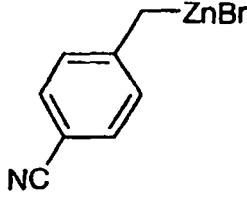
Preparar los compuestos que se presentan en la Tabla E-18 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) y el bromuro de cinc correspondiente, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-55.

TABLA E-18

| Ej.   | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                                                                    | M.P. |
|-------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-134 |            | espectro de masas<br>(m/e): 351,2 (M+1).                                                                                                                                                                                                 |      |
| E-135 |            | espectro de masas<br>(m/e): 360,2 (M+1).                                                                                                                                                                                                 |      |
| E-136 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,26 (d, 2H), 7,20(d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 3H) 1,38-1,25 (m, 5H), 1,05 (t, 3H). |      |
| E-137 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,26 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (q, 2H), 2,50 (d, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).                                |      |

ES 2 324 044 T3

TABLA E-18 (continuación)

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                        | M.P.                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| E-138 |    | espectro de masas<br>(m/e): 367,4 (M+1).     |    |
| E-139 |    | espectro de masas<br>(m/e): 353,3 (M+1).     |    |
| E-140 |   | espectro de masas<br>(m/e): 379,3 (M+1).     |   |
| E-141 |  | espectro de masas<br>(m/e): 415,2<br>(M+18). |  |
| E-142 |  | espectro de masas<br>(m/e): 398,1 (M+1).     |  |
| E-143 |  | espectro de masas<br>(m/e): 398,1 (M+1).     |  |

# ES 2 324 044 T3

TABLA E-18 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                    | M.P. |
|-------|------------|------------------------------------------|------|
| E-144 |            | espectro de masas<br>(m/e): 407,0 (M+1). |      |
| E-145 |            | espectro de masas<br>(m/e): 387,1 (M+1). |      |
| E-146 |            | espectro de masas<br>(m/e): 407,0 (M+1). |      |
| E-147 |            | espectro de masas<br>(m/e): 387,1 (M+1). |      |

Preparar los compuestos que se presentan en la Tabla E-19 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y el ácido o éster borónico correspondiente de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI.

TABLA E-19

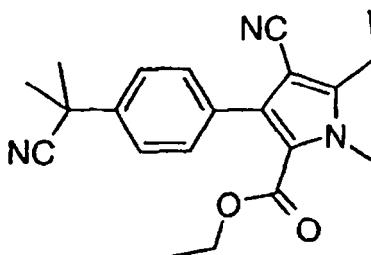
| Ej.   | Estructura | Datos                                    | M.P. |
|-------|------------|------------------------------------------|------|
| E-148 |            | espectro de masas<br>(m/e): 339,3 (M+1). |      |

TABLA E-19 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                                                                                                                                                 | M.P. |
|-------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-149 |            | espectro de masas<br>(m/e): 325,3 (M+1).                                                                                                                              |      |
| E-150 |            |                                                                                                                                                                       |      |
| E-151 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7,40-7,30 (m, 4H),<br>4,10 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,83 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,05 (t, 3H). |      |
| E-152 |            | espectro de masas<br>(m/e): 311,1 (M+1).                                                                                                                              |      |
| E-153 |            | espectro de masas<br>(m/e): 298,0 (M+1).                                                                                                                              |      |

## Ejemplo E-154

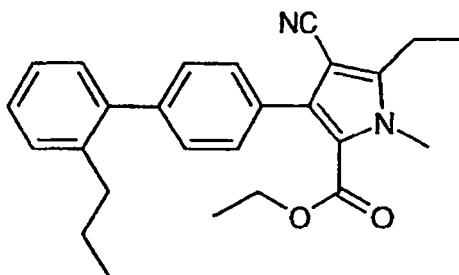
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-ciano-dimetil-metil]-fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir bis(trimetilsilil)amida de litio (1,5 ml, 1,5 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-cianometil-fenil)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,20 g, 0,62 mmol, preparado en el ejemplo E-151) en THF a -78°C con agitación. Tras 20 minutos, añadir yodometano (0,12 ml, 1,85 mmol) y dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 2-3 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 350,3 (M+1).

## Ejemplo E-155

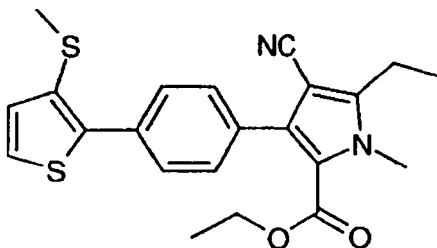
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3(2'-propil-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 4,4',5,5'-tetrametil-2-(2'-propil-bifenil-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano (preparado en la preparación 42). Espectro de masas (m/e): 401,3 (M+1).

## Ejemplo E-156

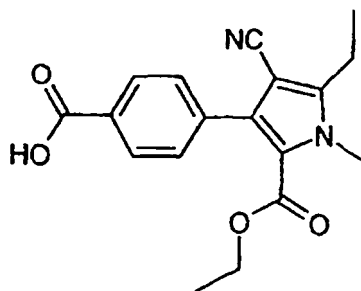
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(3-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI usando etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 4,4',5,5'-tetrametil-2-[4-(3-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (preparado en la preparación 4). Espectro de masas (m/e): 428,0 (M+1).

## Ejemplo E-157

Preparación de etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir peróxido de hidrógeno al 30% (0,66 ml, 5,8 mmol) y dióxido de selenio (0,016 g, 0,15 mmol) al etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-formil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-152), y calentar hasta reflujo con agitación. Tras 18 horas, enfriar la mezcla de reacción y verter en HCl 1N. Extraer la reacción extinguida con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Recristalizar el residuo desde acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 325,1 (M-1).

## Procedimiento L

Esquema XII: Añadir etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-157, compuesto de Fórmula Ilo) en THF a cloruro de oxalilo (1,2 mmol) en THF seguido por 1 gota de DMF y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 2 horas, concentrar hasta obtener un residuo. A continuación, añadir el residuo en THF al ácido arilborónico correspondiente (1,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,1 mmol) y carbonato de cesio (3,0 mmol) en tolueno y calentar hasta reflujo con agitación. Tras 18 horas, enfriar la mezcla de reacción y verter en agua. Extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula Iip.

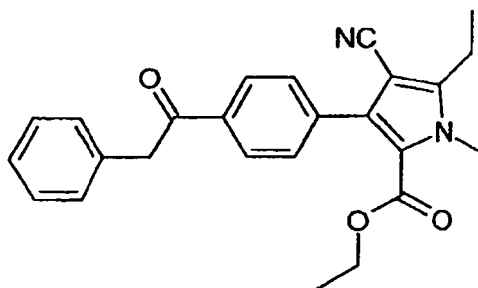
Preparar los compuestos que se presentan en la Tabla E-20 a partir de etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-157) y el ácido borónico correspondiente, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento L.

TABLA E-20

| Ej.   | Estructura | Datos                                    | M.P. |
|-------|------------|------------------------------------------|------|
| E-158 |            | espectro de masas<br>(m/e): 387,1 (M+1). |      |
| E-159 |            | espectro de masas<br>(m/e): 422,9 (M+1). |      |

## Ejemplo E-160

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-fenilacetil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir n-butilitio (1,3 ml, 2,1 mmol) al ácido fenilacético (0,14 g, 1,05 mmol) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  con agitación. Tras 30 minutos, añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(metoximetil-carbamoyl)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico 0,35 g, 0,95 mmol, preparado en la preparación 43) y dejar que la reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 401,0 (M+1).

## Procedimiento M

Esquema XIII: Añadir etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-157, compuesto de Fórmula IIo) en THF al cloruro de oxalilo (1,2 mmol) en THF seguido por 1 gota de DMF y agitar a temperatura ambiente. Tras 2 horas, concentrar la mezcla de reacción hasta obtener un residuo. A continuación, añadir el residuo en THF a cianuro de cobre (0,14 mmol), bromuro de litio (0,14 mmol) y  $\text{R}^{25}\text{ZnBr}$  (1,4 mmol), en el que  $\text{R}^{25}$  representa alquilo (C1-4), en THF a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agitación. Dejar que la mezcla de reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 4 horas, verter en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIq.

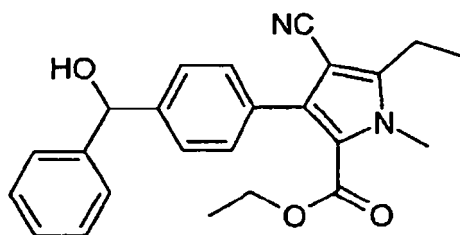
Preparar el compuesto presentado en la Tabla E-21 a partir de etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-157, de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento M.

TABLA E-21

| Ej.   | Estructura | Datos                                     |
|-------|------------|-------------------------------------------|
| E-161 |            | espectro de masas<br>(m/e): 384,1 (M+18). |

## Ejemplo E-162

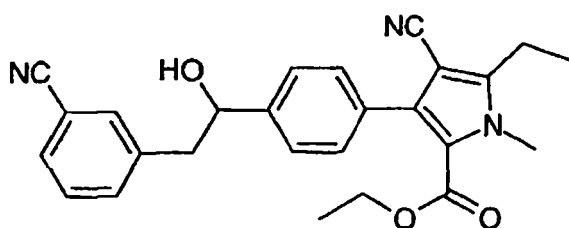
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir bromuro de fenil magnesio (192  $\mu$ l, 0,58 mmol) a etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-formil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico [(0,020 g, 0,64 mmol, preparado en el ejemplo E-152)] en THF con agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Tras 30 minutos, dejar calentar la mezcla de reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 406,1 (M+18).

## Ejemplo E-163

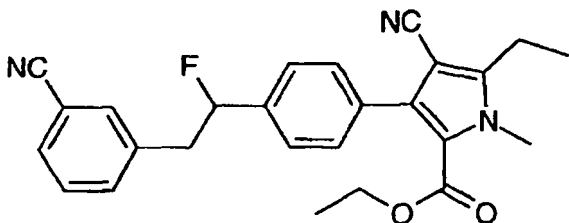
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(3-ciano-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil}-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-162 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-formil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-152) y bromuro de 3-cianobencilcinc a  $0^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente. Espectro de masas (m/e): 428,0 (M+1).

## Ejemplo E-164

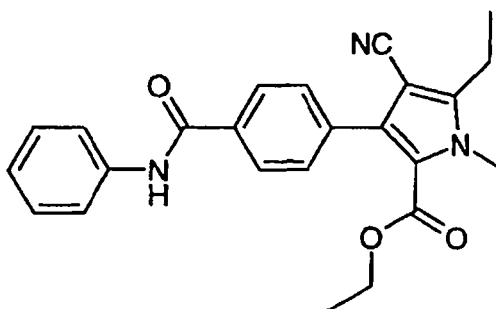
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(3-ciano-fenil)-1-fluoro-etil]-fenil}-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir trifluoruro de (dietilamino)azufre (145  $\mu$ l, 1,1 mmol) a etiléster del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(3-ciano-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil}-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,427 g, 1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-163) en cloruro de metileno con agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Tras 30 minutos, dejar calentar gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 430,0 (M+1).

## Ejemplo E-165

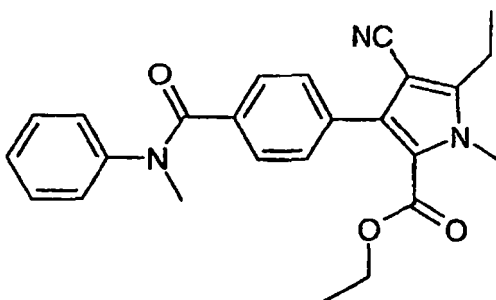
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-fenilcarbamoil-fenil)1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir N-clorosuccinimida (0,13 g, 1,0 mmol) a etiléster del ácido 3-(4-carboxi-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,33 g, 1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-157) y trifenil-fosfina (0,26 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno a 0°C con agitación. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 30 minutos, añadir anilina (0,18 ml, 2,0 mmol). Tras 2-3 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 402,0 (M+1).

## Ejemplo E-166

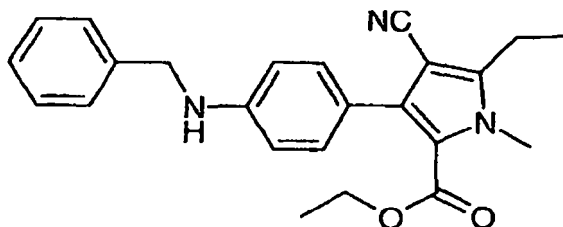
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(metil-fenil-carbamoil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en el ejemplo E-165 usando N-metilanilina. Espectro de masas (m/e): 416,01 (M+1).

## Ejemplo E-167

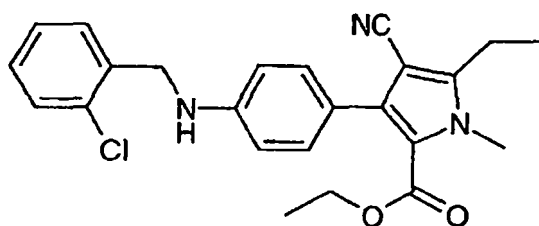
*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-bencilamino-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir etiléster del ácido 3-(4-amino-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,297 g, 1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-153), benzaldehído (0,106 g, 1,0 mmol) y una gota de ácido acético en metanol con agitación a temperatura ambiente. Tras 4 horas, añadir borohidruro de sodio (0,075 g, 2,0 mmol) en porciones y continuar agitando a temperatura ambiente. Tras 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).

## Ejemplo E-168

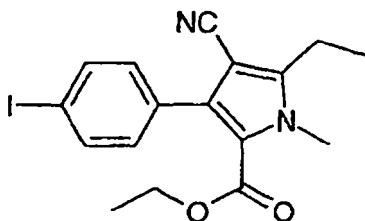
Preparación de etiléster del ácido 3-[(4-(2-cloro-bencilamino)fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-167 usando etiléster del ácido 3-(4-amino-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-153) y 2-clorobenzaldehído. Espectro de masas (m/e): 422,0 (M+1).

## Ejemplo E-169

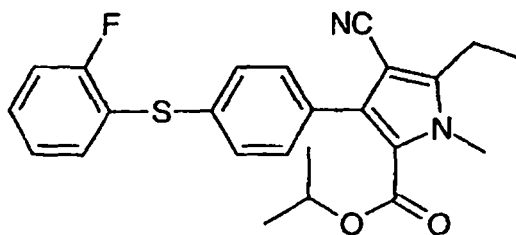
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 34 usando etiléster del ácido 3-(4-amino-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-153). Espectro de masas (m/e): 408,9 (M+1).

## Ejemplo E-170

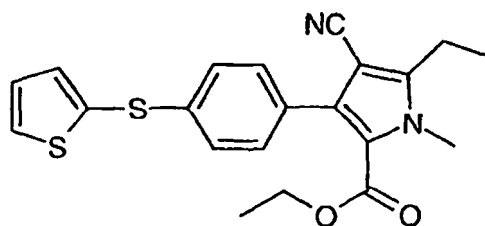
Preparación de isopropiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (20 g, 0,49 mmol, preparado en el ejemplo E-169), 2-fluorotiofenol (0,063 g, 0,49 mmol), yoduro de cobre (I) (0,005 g, catalítico), carbonato de potasio (0,135 g, 0,98 mmol) y etilenglicol (0,061 g, 0,98 mmol) en isopropanol con agitación. Calentar la mezcla de reacción hasta 80°C. Tras 18 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 423,0 (M+1).

## Ejemplo E-171

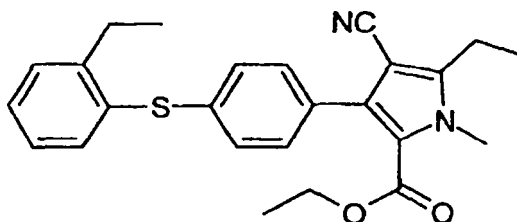
Preparación de metiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il sulfanil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-170 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-169) y tiofen-2-tiol. Espectro de masas (m/e): 469,9 (M+1).

## Ejemplo E-172

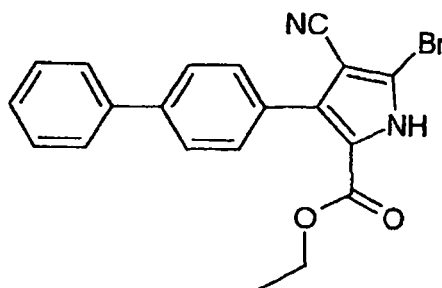
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-etil-fenilsulfanil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-170 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-169) y 2-etilbencenotiol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d, 1H), 7,32 - 7,10 (m, 7H), 4,10 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

## Ejemplo E-173

Preparación de etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-5-bromo-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en el Procedimiento FI a partir de 4-ciano-3-(4-fenilfenil)pirrol-2-carboxilato de etilo (preparado de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento A, para el intermedio en la preparación del ejemplo 1). Espectro de masas (m/e): 393,1 (M-1).

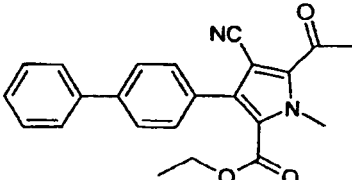
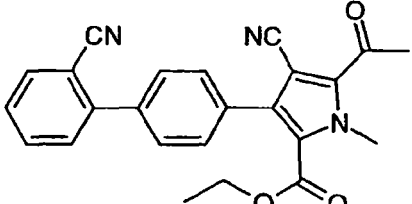
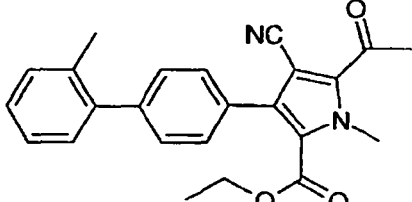
## Procedimiento N

Esquema XV: Añadir tributil(1-etoxivinil) estaño (1,5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,1 mmol) al derivado de bromo de Fórmula IIj (1,0 mmol) en THF y calentar hasta reflujo con agitación. Tras 18 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y extinguir con HCl 5N con agitación. Tras 1 hora, verter la mezcla de reacción en agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIr.

## ES 2 324 044 T3

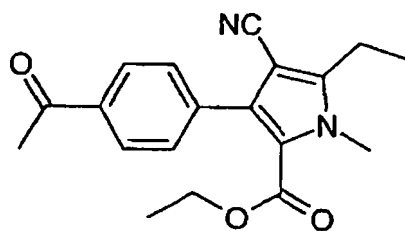
Preparar las metilcetonas que se presentan en la Tabla E-22 a partir de los derivados de bromo correspondientes de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento N.

TABLA E-22

| Ej.   | Estructura                                                                         | Datos                                        | M.P. |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------|
| E-174 |   | espectro de masas<br>(m/e): 373,3 (M+1).     | E-59 |
| E-175 |   | espectro de masas<br>(m/e): 401,2<br>(M+18). | E-68 |
| E-176 |  | espectro de masas<br>(m/e): 387,2 (M+1).     | E-66 |

### Ejemplo E-177

*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-acetil-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoni-loxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento N.

### Procedimiento P

Esquema XVI: Añadir N-clorosuccinimida (1,5-3,0 mmol) al compuesto de Fórmula IIb (1,0 mmol) en THF a temperatura ambiente con agitación. Tras 18 horas, añadir agua a la mezcla de reacción y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula IIc.

Preparar los derivados de cloro que se presentan en la Tabla E-23 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento P.

TABLA E-23

| Ej.   | Estructura | Datos                                     | M.P. |
|-------|------------|-------------------------------------------|------|
| E-178 |            | espectro de masas<br>(m/e): 365,2 (M+1).  | 1    |
| E-179 |            | espectro de masas<br>(m/e): 393,3 (M+18). | E-30 |
| E-180 |            | espectro de masas<br>(m/e): 379,2 (M+1).  | E-14 |
| E-181 |            | espectro de masas<br>(m/e): 383,0 (M+1).  | E-22 |

#### Procedimiento Q

Esquema XVII, etapa A: Añadir hidruro de sodio (2,4 mmol) al benzoilacetonitrilo correspondiente (1,0 mmol, estructura 11) y disulfuro de carbono (1,0 mmol) en DMSO a -15°C con agitación. Dejar que la reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 2,5 horas, enfriar la reacción hasta -15°C y añadir yodometano (2,0 mmol). Dejar que la reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas, añadir agua a la reacción y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el bismetilsulfanilo de estructura 12.

#### Procedimiento R

Esquema XVII, etapa B: Añadir clorhidrato de etiléster de sarcosina (1,1 mmol, estructura 13) y trietilamina (3,0 mmol) al bis-metilsulfanilo (1,0 mmol, estructura 12, preparado en el Procedimiento Q) en etanol y calentar la mezcla de reacción hasta reflujo con agitación. Tras 0,5 a 2 horas a reflujo, enfriar la mezcla de reacción y verter en agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula II.

Preparar los compuestos de tiometilo que se presentan en la Tabla E-24 de una manera análoga a los procedimientos expuestos en la secuencia del Procedimiento Q y del Procedimiento R.

TABLA E-24

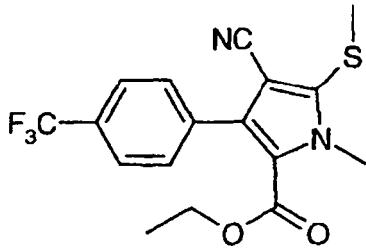
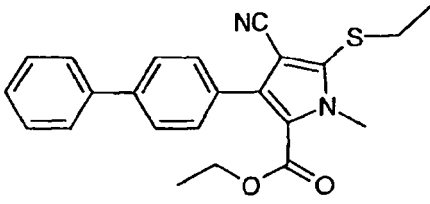
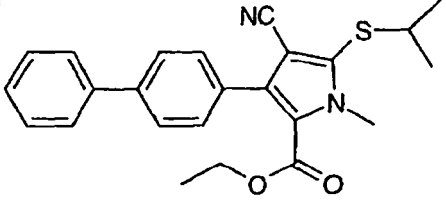
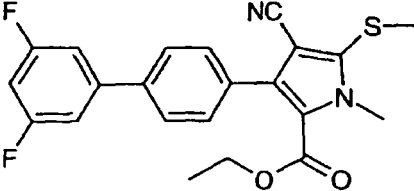
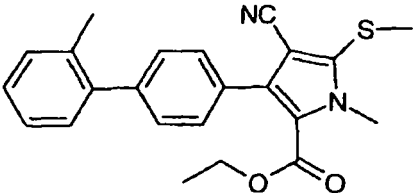
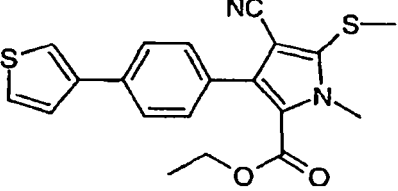
| Ej.   | Estructura | Datos                                                                                                                                                                                                        | M.P. |
|-------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| E-183 |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,61-7,61 (m, 4H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).                                    |      |
| E-184 |            | espectro de masas (m/e): 331,0 (M+1).                                                                                                                                                                        |      |
| E-185 |            | espectro de masas (m/e): 357,1 (M+1);. RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,98 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,33 (9H, s); 2,50 (3H, s); 4,10 (c, 2H, J = 7,0 Hz); 4,02 (3H, s); 7,42-7,25 (4H, AA'BB') |      |

## Procedimiento S

Esquema XVIII: Añadir bis(trimetilsilil)amida de litio (1,1 mmol) al compuesto de Fórmula IIb (1,0 mmol) en THF a  $-78^\circ\text{C}$ . Tras 30 minutos, añadir el disulfuro de alquilo (1-4C) correspondiente (1,2 mmol) y dejar que la reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras 2-6 horas, añadir agua y extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el correspondiente compuesto de Fórmula IIu.

Preparar los siguientes compuestos de tioalquilo que se presentan en la Tabla E-25 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento S.

TABLA E-25

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                     | M.P.                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| E-186 |    | espectro de masas<br>(m/e): 369,0 (M+1).  | E-2 y disulfuro<br>de metilo     |
| E-187 |    | espectro de masas<br>(m/e): 408,1 (M+18). | E-1 y disulfuro<br>de etilo      |
| E-188 |   | espectro de masas<br>(m/e): 405,1 (M+1).  | E-1 y disulfuro<br>de isopropilo |
| E-189 |  | espectro de masas<br>(m/e): 413,2 (M+1).  | E-13 y disulfuro<br>de metilo    |
| E-190 |  | espectro de masas<br>(m/e): 391,1 (M+1).  | E-14 y disulfuro<br>de metilo    |
| E-191 |  | espectro de masas<br>(m/e): 383,1 (M+1).  | E-15 y disulfuro<br>de metilo    |

# ES 2 324 044 T3

TABLA E-25 (continuación)

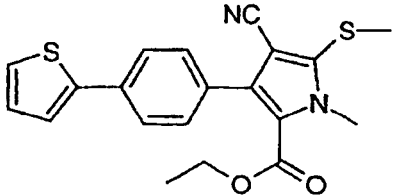
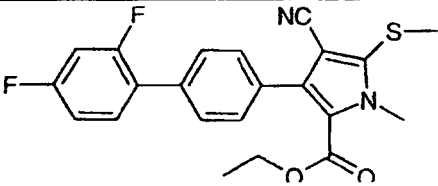
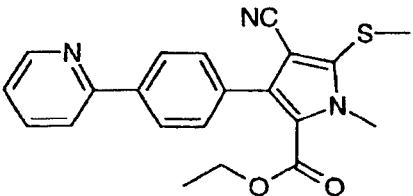
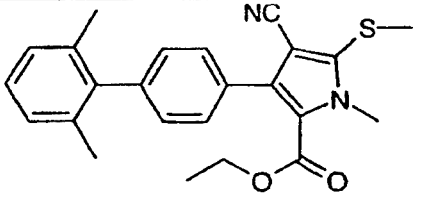
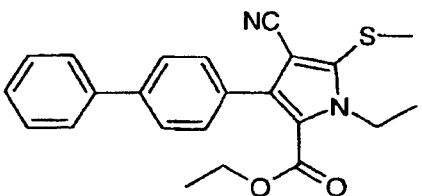
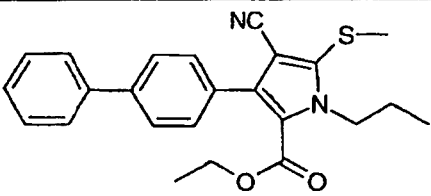
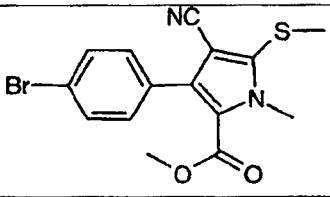
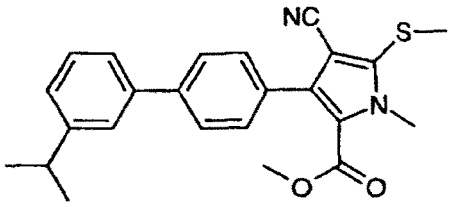
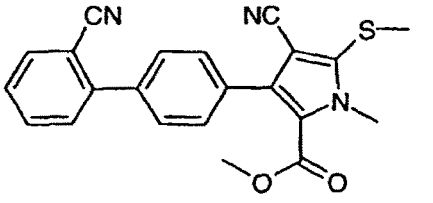
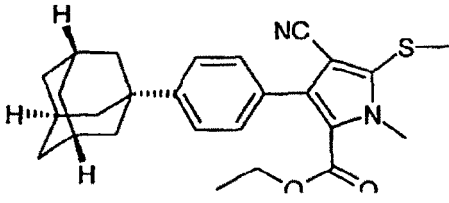
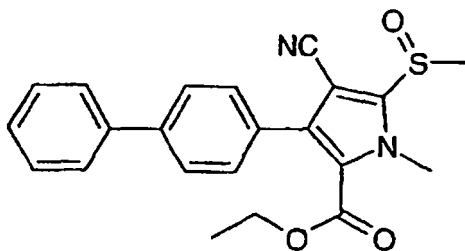
| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                     | M.P.                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| E-192 |    | espectro de masas<br>(m/e): 405,1 (M+23). | E-16 y disulfuro<br>de metilo           |
| E-193 |    | espectro de masas<br>(m/e): 413,1 (M+1).  | E-26 y disulfuro<br>de metilo           |
| E-194 |   | espectro de masas<br>(m/e): 378,3 (M+1).  | E-4 y disulfuro<br>de metilo            |
| E-195 |  | espectro de masas<br>(m/e): 405,2 (M+1).  | E-5 y disulfuro<br>de metilo            |
| E-196 |  | espectro de masas<br>(m/e): 391,4 (M+1)   | E-7 y disulfuro<br>de metilo            |
| E-197 |  | espectro de masas<br>(m/e): 405,4 (M+1).  | E-8 y disulfuro<br>de metilo            |
| E-198 |  | espectro de masas<br>(m/e): 367,0 (M+1).  | E-3a o E-3b y<br>disulfuro de<br>metilo |

TABLA E-25 (continuación)

| Ej.   | Estructura                                                                         | Datos                                     | M.P.                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| E-200 |   | espectro de masas<br>(m/e): 405,2 (M+1).  | E-29 y disulfuro<br>de metilo |
| E-201 |   | espectro de masas<br>(m/e): 405,2 (M+18). | E-30 y disulfuro<br>de metilo |
| E-202 |  | espectro de masas<br>(m/e): 435,1 (M+1).  | E-10 y disulfuro<br>de metilo |

## Ejemplo E-203

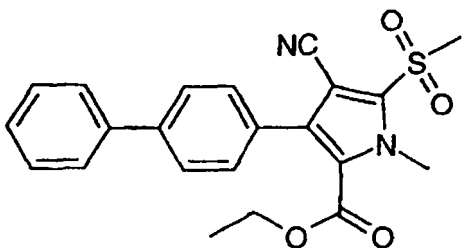
Preparación de etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-metanosulfinil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-47 usando etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-metanosulfinil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-183). Espectro de masas (m/e): 393,0 (M+1).

## Ejemplo E-204

Preparación de etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-metanosulfonyl-1H-pirrol-2-carboxílico

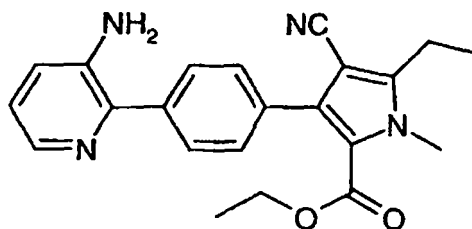


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-48 usando etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-metanosulfanil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-183). Espectro de masas (m/e): 409,0 (M+1).

### 5 Ejemplo E-205

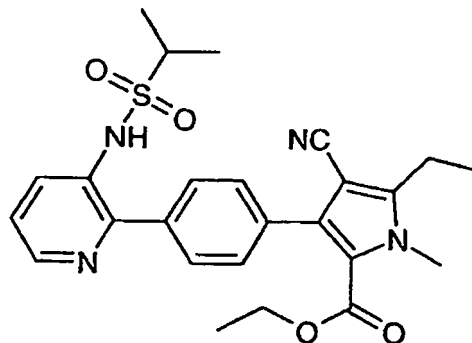
*Preparación de etiléster del ácido 3-[4-(3-amino-piridin-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir cloruro de estaño (II) dihidratado (669 mg, 3,54 mmol) en una disolución de etiléster del ácido 3-[4-(3-nitro-piridin-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (275 mg, 0,681 mmol, preparado en el ejemplo E-38) en etanol. Calentar la mezcla a 90°C durante 3 horas. Concentrar la reacción para eliminar etanol. Diluir el residuo con cloruro de metileno y H<sub>2</sub>O. Ajustar el pH a 8 añadiendo disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Extraer con cloruro de metileno (2 x 30 ml) y EtOAc (2 x 30 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar, y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (elución con acetona al 17% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (153 mg, 0,409 mmol, 60%). Espectro de masas (m/e): 375,1 (M+1). Fr = 0,1 (17% de acetona en hexanos).

### Ejemplo E-206

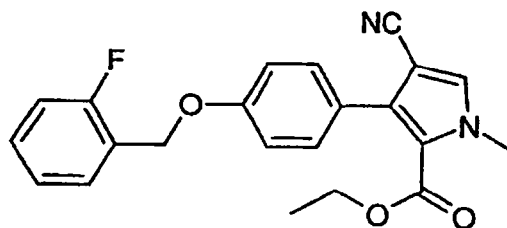
*Preparación de 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(3-[(metiletil)sulfonil]amino)(2-piridil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*



Añadir cloruro de isopropil sulfonilo (13,8 mmol) y DBU (28,7 mmol) en una disolución de etiléster del ácido 3-[4-(3-amino-piridin-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (6,89 mmol, preparado en el ejemplo E-205) en cloruro de metileno (65,6 ml) a 0°C. Calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y agitar durante 5 horas. Diluir con cloruro de metileno (30 ml) y lavar con H<sub>2</sub>O (5 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título, Fr = 0,1 (acetato de etilo al 50%:hexano); EM(M+1): 481,1.

### 55 Ejemplo E-207

*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

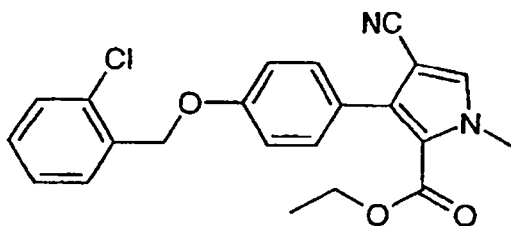


## ES 2 324 044 T3

Esquema XIX: Combinar etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-11), bromuro de 2-fluorobencilo (1,2 eq.) y carbonato de potasio (1,5 eq.) en acetona (25 ml) y agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Filtrar la disolución y concentrar bajo vacío reducido. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: Espectro de masas (m/e): 379,2 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,47-7,57 (1H, t), 6,90-7,35 (8H, m), 5,15-5,20 (2H, s), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

### Ejemplo E-208

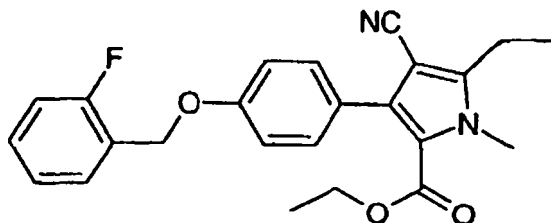
*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XIX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-207 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) y bromuro de 2-clorobencilo. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 395,3 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,55-7,60 (1H, m), 7,22-7,44 (6H, m), 6,97-7,05 (2H, d), 5,15-5,20 (2H, s), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

### Ejemplo E-209

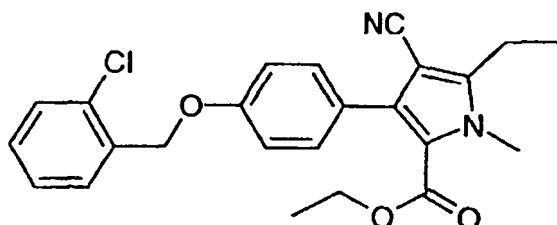
*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-bencil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XIX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-207 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y bromuro de 2-fluorobencilo. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso.

### Ejemplo E-210

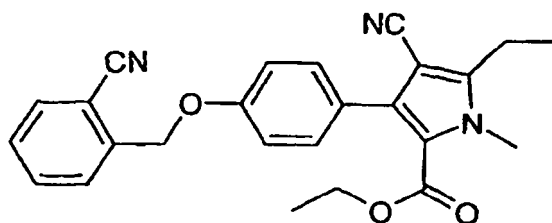
*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XIX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-207 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y bromuro de 2-clorobencilo. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite de cristalización lenta.

## Ejemplo E-211

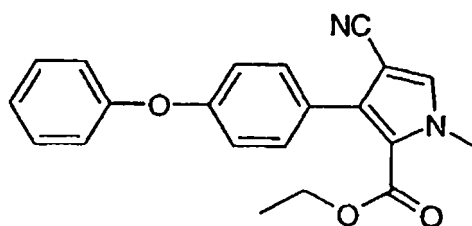
*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-ciano-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XIX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-207 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y bromuro de 2-cianobencilo. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite de cristalización lenta.

## Ejemplo E-212

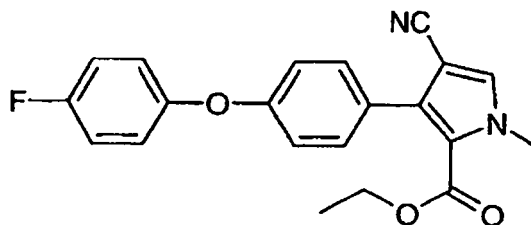
*Etiléster del ácido 4-ciano-1-metil-3-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Combinar etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 1,11 mmol, preparado en el ejemplo E-11), ácido fenilborónico (203 mg, 1,5 eq.), acetato de cobre (II) (182 mg, 1,0 eq.), y trietilamina (506 mg, 5,0 eq.) en cloruro de metileno (10 ml) y agitar durante 22 horas a temperatura ambiente dejando la mezcla de reacción abierta a la atmósfera. Filtrar la reacción sobre una estera de tierra de diatomeas y lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 344 mg como un aceite. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 100 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 347,2 (M<sup>+</sup>+1); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,40 (4H, t), 7,00-7,16 (6H, m), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,95-4,10 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-213

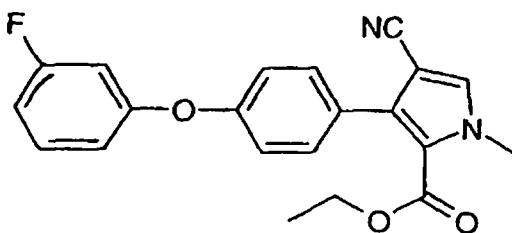
*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) y ácido 4-fluoro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso: espectro de masas (m/e): 365,2 (M<sup>+</sup>+1); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,40 (2H, d), 6,93-7,10 (7H, m), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-214

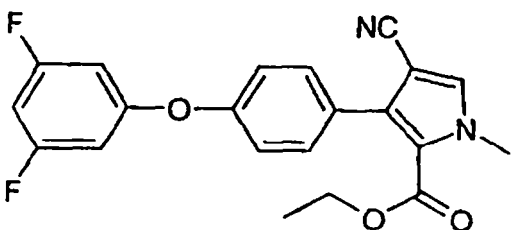
*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) y ácido 3-fluoro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 365,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,40 (4H, d), 7,01-7,08 (2H, d), 6,70-6,85 (3H, m), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-215

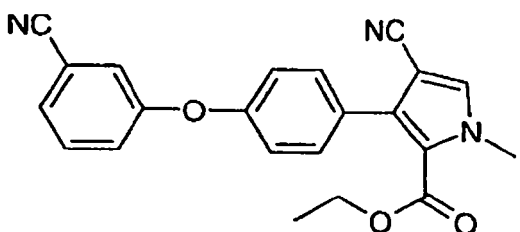
*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4(3,5-difluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) y ácido 3,5-difluoro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 383,0 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,43 (2H, d), 7,23-7,29 (2H, d), 7,03-7,10 (2H, d), 6,47-6,58 (2H, m), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-216

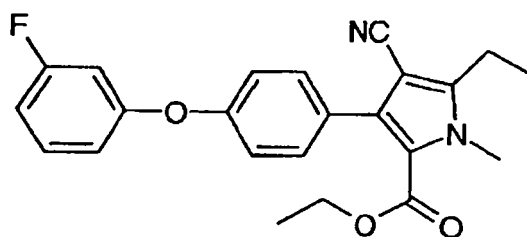
*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4(3,-ciano-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) y ácido 3-ciano-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,48 (4H, m), 7,23-7,29 (3H, m), 7,01-7,08 (2H, d), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,90-4,00 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-217

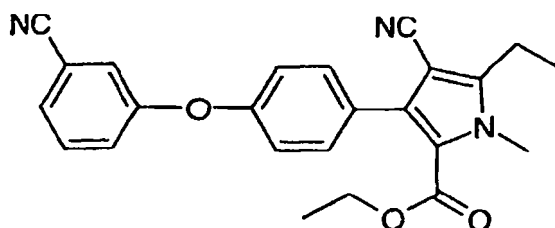
*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y ácido 3-fluoro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 393,1 (M<sup>+</sup>+1); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,38 (3H, m), 7,01-7,08 (2H, d), 6,70-6,86 (3H, m), 4,06-4,16 (2H, dd), 3,85-3,90 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, dd), 1,25-1,35 (3H, t), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-218

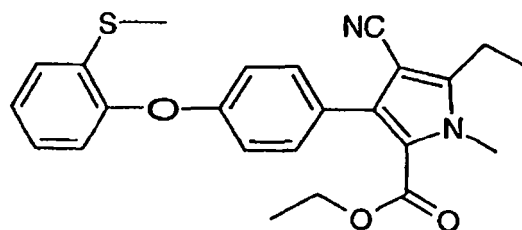
*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y ácido 3-ciano-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un semisólido. Espectro de masas (m/e): 400,2 (M<sup>+</sup>+1); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-7,47 (3H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 7,01-7,07 (2H, d), 4,06-4,16 (2H, dd), 3,85-3,90 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, dd), 1,25-1,35 (3H, t), 1,00-1,10 (3H, t).

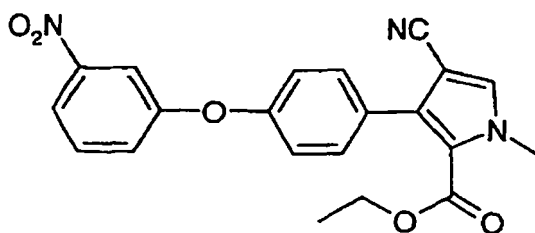
## Ejemplo E-219

*Etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(2-metanosulfanil-fenoxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*



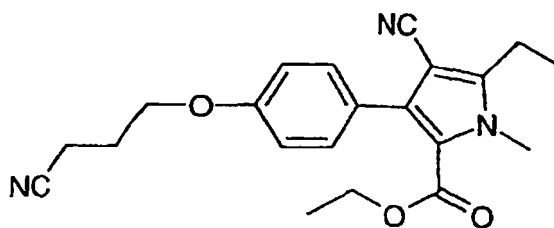
Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y ácido 2-metil-tio-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (m/e): 420,2 (M<sup>+</sup>); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H δ 7,24-7,34 (3H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 4,06-4,16 (2H, dd), 3,85-3,90 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, dd), 2,41-2,47 (3H, s), 1,21-1,35 (3H, t), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-220

*Etiléster del ácido 4-ciano-1-metil-3-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*

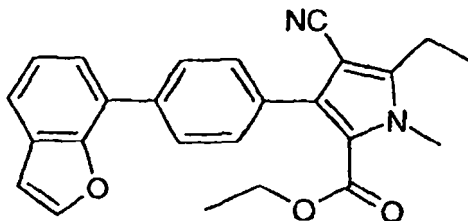
Añadir juntos etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-11) (600 mg, 2,22 mmol), 1-fluoro-2-nitrobenceno (313 mg, 1,0 eq.), fluoruro de potasio/alúmina (322 mg, 2,5 eq.), y 18-corona-6 (60 mg, 0,1 eq.) en acetonitrilo (25 ml) y agitar a reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar la mezcla y añadir agua y cloruro de metileno (50 ml cada una) y agitar vigorosamente. Separar las fases y lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 762 mg como un sólido oscuro. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 602 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (m/e): 392,2 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 7,93-8,00 (1H, d), 7,50-7,57 (1H, t), 7,35-7,40 (2H, d), 7,19-7,29 (2H, m), 7,03-7,13 (2H, m), 4,05-4,20 (2H, dd), 3,95-4,10 (3H, s), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-221

*Etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(3-ciano-propoxi)-fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Añadir gota a gota, etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) (300 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) a una disolución en agitación de hidruro de sodio al 60% (60 mg, 1,5 eq.) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 30 minutos, añadir gota a gota, 4-bromobutironitrilo (179 mg, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) a la mezcla de reacción mientras se sigue agitando a temperatura ambiente. Tras 2 horas, verter la mezcla en agua y extraer el éter deseado en acetato de etilo. Lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 500 mg como un aceite. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 333 mg del compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (m/e): 366,2 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 7,27-7,32 (2H, d), 6,87-6,94 (2H, d), 4,03-4,16 (3H, m), 3,85-3,95 (3H, s), 2,78-2,88 (2H, dd), 2,54-2,64 (2H, t), 2,10-2,20 (2H, dd), 1,22-1,33 (4H, m), 1,00-1,10 (3H, t).

## Ejemplo E-222

*Etiléster del ácido 3-(4-benzofuran-7-il-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

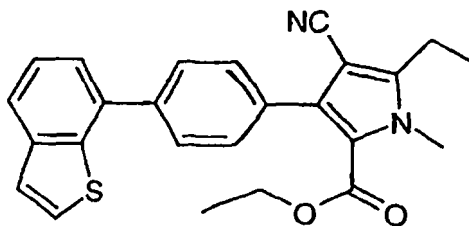
Añadir juntos 7-bromo-benzofurano (300 mg, 1,50 mmol), acetato de potasio (431 mg, 2 eq.), y bis(pinacolato) diboro (390 mg, 1,6 eq.) en DMF (30 ml) y agitar durante 10 minutos mientras se desgasea con nitrógeno. Añadir [11'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (30 mg) a la mezcla de reacción y agitar a 80°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y añadir etiléster del ácido 4-ciano-

## ES 2 324 044 T3

5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) (1,3 g, 2 eq.), carbonato de sodio 2,0 M/agua (3,6 ml), y [11'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (30 mg) a la mezcla y calentar a 80°C durante la noche. Enfriar hasta temperatura ambiente y verter en agua y extraer el producto deseado en acetato de etilo. Separar las fases y lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 1,08 g como un sólido oscuro. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 7:3 para proporcionar 275 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 399,2 (M\*+1).

### Ejemplo E-223

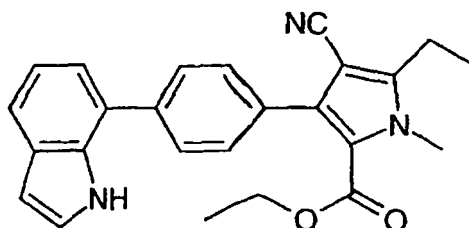
*Etiléster del ácido 3-(4-benzo(b)tiofen-7-il-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-222 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o 97b) y 7-bromo-benzo(b)tiofeno. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título a sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 413,2 (M\*-1).

### Ejemplo E-224

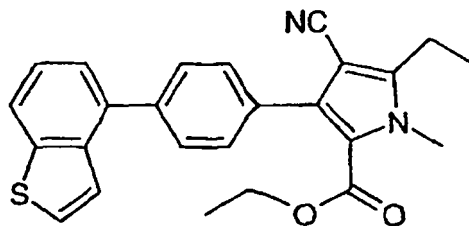
*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-indol-7-il-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-222 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o 97b) y 7-bromo-indol. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 398,25 (M\* +1).

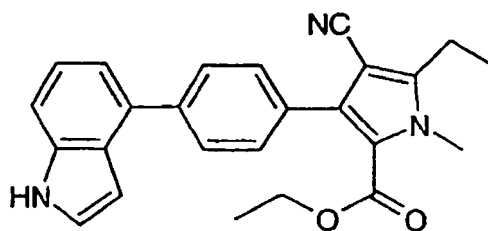
### Ejemplo E-225

*Etiléster del ácido 3-(4-benzo(b)tiofen-4-il-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



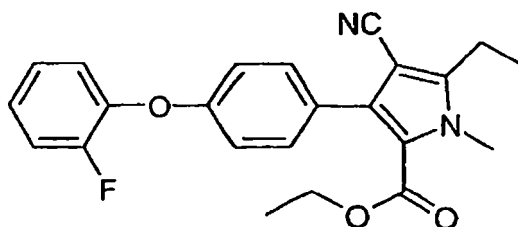
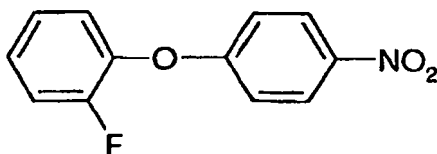
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-222 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o 97b) y 4-bromo-benzo(b)tiofeno. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título a sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 415,2 (M\*+1).

## Ejemplo E-226

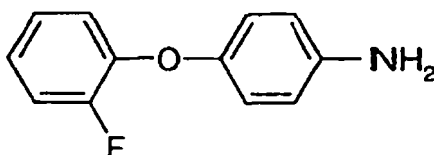
*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-indol-4-il-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-222 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o 97b) y 4-bromo-indol. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice eluyendo con eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título que se tritura con cloruro de metileno y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 398,2 (M<sup>+</sup>+1).

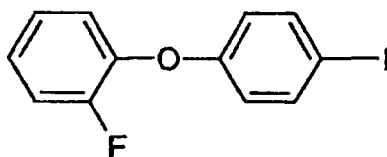
## Ejemplo E-227

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico**Preparación de 4-(2-fluoro-fenoxi)-nitrobenzono*

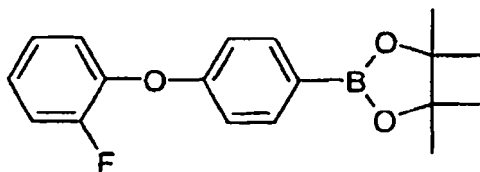
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-221 usando 4-fluoro-nitrobenzono y 2-fluorofenol (calentar 2 horas a 60°C). Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno/hexano 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (m/e): 233,1 (M<sup>+</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 8,17-8,22 (2H,d), 7,14-7,28 (4H, m), 6,96-7,00 (2H, d).

*Preparación de 4-(2-fluoro-fenoxi)-fenilamina*

Añadir juntos 4-(2-fluoro-fenoxi)-nitrobenzono (3,18 g, 13,6 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (12,89 g, 5 eq.) en etanol absoluto (20 ml) y calentar hasta reflujo mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con acetato de etilo (50 ml). Lavar esta fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 2,90 g como un aceite oscuro. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 1,74 g del compuesto del título como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 204,2 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08-7,15 (2H,m), 6,95-7,02 (3H, m), 6,81-6,92 (4H, m), 6,63-6,67 (2H, d).

*Preparación de 4-(2-fluoro-fenoxi)-yodobenceno*

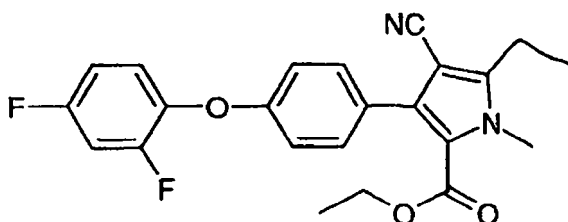
Añadir isoamilnitrito (2,45 g, 2,5 eq.) a 4-(2-fluoro-fenoxi)-fenilamina (1,70 g, 8,37 mmol) y diyodometano (7,84 g, 3,5 eq.) en acetonitrilo (10 ml) mientras se agita a 55°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Calentar lentamente la mezcla hasta 75°C y calentar a esta temperatura durante 3 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y verter en agua, extraer el material deseado en acetato de etilo. Lavar esta fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 2,41 g de un aceite. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con hexano/cloruro de metileno 9:1 para proporcionar 1,60 g del compuesto del título como un aceite ligero. Espectro de masas (m/e): 314,0 (M<sup>+</sup>): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,60 (2H,d), 7,02-7,20 (4H, m), 6,69-6,72 (2H, d).

*Preparación de 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano*

Añadir juntos 4-(2-fluoro-fenoxi)-yodobenceno (800 mg, 2,55 mmol), acetato de potasio (751 mg, 3 eq.), bis (pinacolato)diboro (971 mg, 1,5 eq.) y [11'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (400 mg) en DME (20 ml) y agitar a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar hasta temperatura ambiente y verter en agua y extraer el producto deseado en acetato de etilo. Separar las fases, y lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 721 mg como un aceite oscuro. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 235 mg del compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (m/e): 3,14,0 (M<sup>+</sup>): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73-7,77 (2H,d), 7,04-7,20 (4H, m), 6,91-6,95 (2H, d), 1,31-1,34 (12H, s).

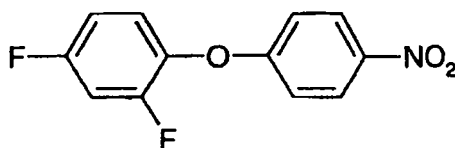
*Preparación del compuesto final del título*

Combinar etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38, 0,46 mmol), 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (1,3 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,1 eq.) y carbonato de sodio 2,0 M/agua (6,5 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y calentar a 80°C hasta 90°C durante la noche. Dejar enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y verter en agua. Extraer la mezcla de reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto final del título, etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 393,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,31 (3H, d), 7,07-7,20 (3H, m), 6,95-6,99 (2H, d), 4,04-4,11 (2H, dd), 3,84-3,88 (3H, s), 2,74-2,86 (2H, dd), 1,23-1,34 (3H, t), 1,00-1,06 (3H, t).

*Ejemplo E-228**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

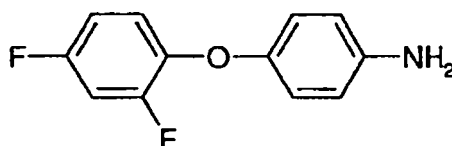
## ES 2 324 044 T3

### Preparación de 4-(2,4-difluoro-fenoxi)-nitrobenceno



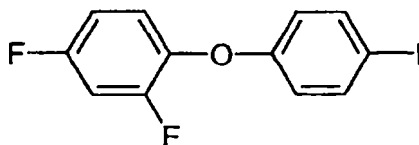
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 4-fluoro-nitrobenceno y 2,4-difluorofenol (calentar 2 horas a 50°C). Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno/hexano 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite de cristalización lenta. Espectro de masas (m/e): 251,1 (M<sup>\*</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17-8,22 (2H,d), 7,14-7,21 (1H, m), 6,90-7,03 (4H, m).

### Preparación de 4-(2,4 -difluoro-fenoxi)-fenilamina



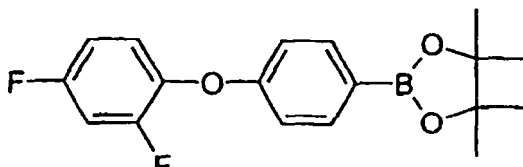
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 4-(2,4-fluorofenoxi)-nitrobenceno. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 221,9 (M<sup>\*</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86-6,94 (2H,m), 6,72-6,82 (3H, m), 6,62-6,66 (2H, d).

### Preparación de 4-(2,4 -difluoro-fenoxi)-yodobenceno



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 4-(2,4-fluorofenoxi)-fenilamina. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con hexano/cloruro de metileno 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro. Espectro de masas (m/e): 332,0 (M<sup>\*</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,59 (2H, d), 7,02-7,08 (1H, m), 6,90-6,97 (1H,m), 6,81-6,88 (1H, m), 6,66-6,71 (2H, d).

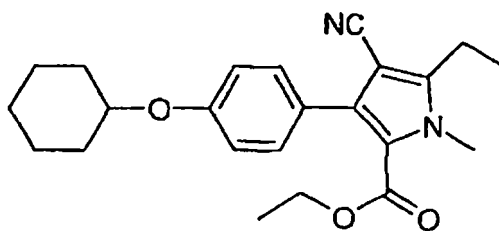
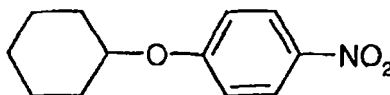
### Preparación de 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



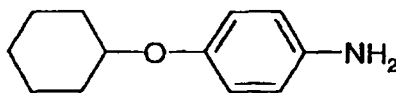
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 4-(2,4-fluorofenoxi)-yodobenceno. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron<sup>TM</sup>) eluyendo con hexano/cloruro de metileno 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 332,0 (M<sup>\*</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73-7,76 (2H, d), 6,81-7,10 (5H, m), 1,25-1,32 (12H, s).

*Preparación del compuesto final del título*

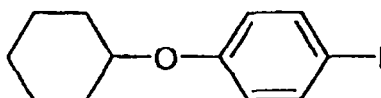
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la etapa final del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto final del título, etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, como un sólido color bronce. Espectro de masas (m/e): 411,1 (M<sup>+</sup>+1). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,31 (2H, d), 7,07-7,14 (1H, m), 6,74-6,97 (4H, m), 4,04-4,11 (2H, dd), 3,84-3,88 (3H, s), 2,78-2,89 (2H, dd), 1,23-1,34 (3H, t), 1,00-1,06 (3H, t).

*Ejemplo E-229**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-ciclohexiloxi-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico**Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-nitrobenceno*

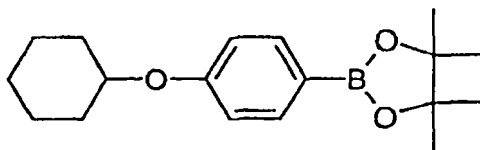
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 4-fluoro-nitrobenceno y ciclohexanol (calentar 1,5 horas a 55°C). Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con cloruro de metileno/hexano 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (m/e): 221,1 (M<sup>+</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13-8,18 (2H, d), 6,90-6,93 (2H, d), 4,31-4,39 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,50-1,62 (3H, m), 1,28-1,44 (3H, m).

*Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-fenilamina*

Combinar 1-ciclohexiloxi-4-nitrobenceno (2,3 g, 10,4 mmol) y paladio al 5% sobre carbono (368 mg, exceso) en etanol 3A (80 ml) y someter a atmósfera de hidrógeno a 413,69 kPa (60 psi) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Filtrar el catalizador a través de una almohadilla de Celite® y concentrar el filtrado bajo vacío reducido para dar 1,63 g de un aceite. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 1,34 g del compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (m/e): 192,1 (M<sup>+</sup>+1). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,71-6,76 (2H, d), 6,58-6,63 (2H, d), 3,96-4,07 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 1,70-1,82 (2H, m), 1,19-1,59 (5H, m).

*Preparación de ciclohexiloxi-4-yodobenceno*

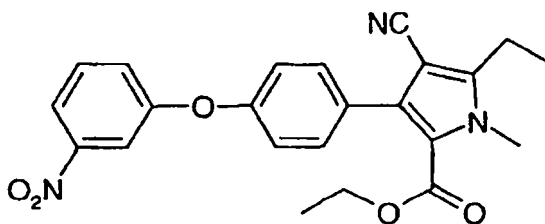
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando 1-ciclohexiloxi-4-fenilamina. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Prep. 2000) eluyendo con hexano/cloruro de metileno 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (m/e): 302,0 (M<sup>+</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-7,53 (2H, d), 6,63-6,68 (2H, d), 4,13-4,21 (1H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,43-1,59 (3H, m), 1,22-1,40 (3H, m).

*Preparación de 4-(ciclohexiloxi)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano*

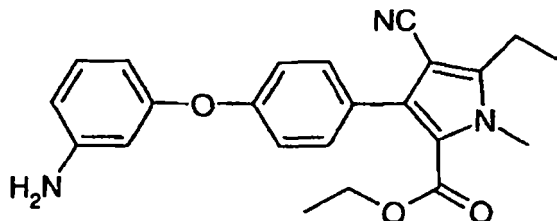
Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-227 usando ciclohexiloxi-4-yodobenceno. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un aceite color bronce. Espectro de masas (m/e): 302,0 (M<sup>+</sup>). (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68-7,72 (2H, d), 6,84-6,88 (2H, d), 4,24-4,32 (1H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,46-1,57 (3H, m), 1,24-1,40 (15H, m).

*Preparación del compuesto final del título*

Preparar el compuesto final del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la etapa final del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 4-(ciclohexiloxi)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto final del título, etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-ciclohexiloxifenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, como un aceite. Espectro de masas (m/e): 381,3 (M<sup>+</sup>+1).

*Ejemplo E-230**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

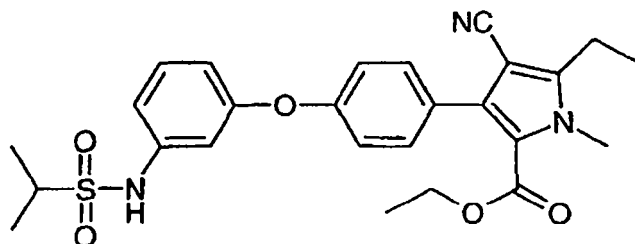
Esquema XX: Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-212 usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-81) y ácido 3-nitro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 418,2 (M<sup>+</sup>-1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,96 (1H, d), 7,81-7,84 (1H, t), 7,46-7,51 (1H, t), 7,31-7,41 (3H, m), 7,03-7,09 (2H, d), 4,06-4,16 (2H, dd), 3,85-3,90 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, dd), 1,25-1,35 (3H, t), 1,00-1,10 (3H, t).

*Ejemplo E-231**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-amino-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Combinar etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-230) y cloruro de estaño (II) dihidratado (5 eq.) en etanol absoluto (20 ml), y calentar a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y diluir con acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

## Ejemplo E-232

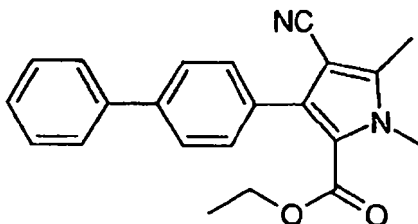
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[3-(propan-2-sulfonilamino)-fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir trietilamina (43 mg, 1,5 eq.) gota a gota al etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(2-amino-fenoxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (110 mg, 0,28 mmol, preparado en el ejemplo E-231) en cloruro de metileno (25 ml) mientras se agita a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Añadir inmediatamente cloruro de isopropilsulfonilo (48 mg, 1,2 eq.) gota a gota y dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Añadir agua a la mezcla y separar las fases. Lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para dar 156 mg de un sólido. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 19:1 para proporcionar 23 mg del compuesto del título como un aceite viscoso. (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30-7,35 (2H, d), 7,22-7,28 (1H, m), 6,99-7,03 (2H, d), 6,89-6,97 (2H, m), 6,75-6,79 (1H, d), 4,06-4,14 (2H, dd), 3,85-3,88 (3H, s), 3,29-3,36 (1H, m), 2,81-2,87 (2H, dd), 1,36-1,42 (6H, d), 1,25-1,32 (3H, t), 1,02-1,09 (3H, t).

## Ejemplo E-233

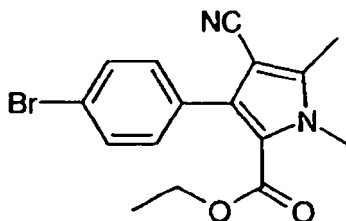
Preparación de etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la etapa final del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 45) y ácido 4-difenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (dc): 344,0 ( $M^*$ ).

## Ejemplo E-234

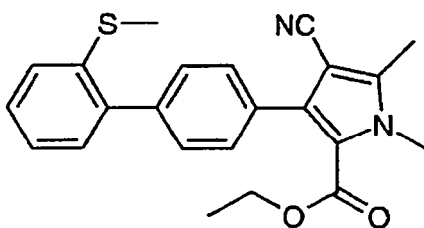
Preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 45) y ácido 4-bromo-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con hexano/acetato de etilo 7:3 para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso. Espectro de masas (dc): 347,0 ( $M^*$ ): (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,52 (2H, d), 7,18-7,23 (2H, d), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,84-3,88 (3H, s), 2,41-2,44 (3H, s), 1,00-1,05 (3H, t).

## Ejemplo E-235

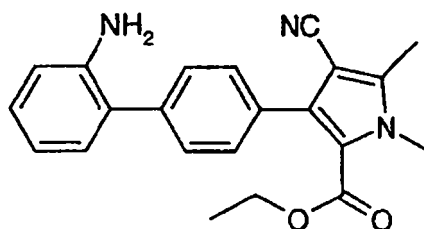
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-234) y ácido 2-tiometil-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente. Espectro de masas (dc): 391,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,45 (2H, dd), 7,17-7,35 (5H, m), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,87-3,89 (3H, s), 2,44-2,47 (3H, s), 2,35-2,37 (3H, s), 1,02-1,07 (3H, t).

## Ejemplo E-236

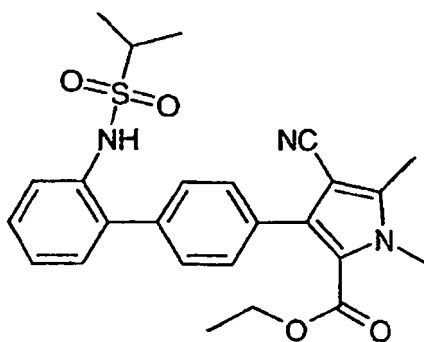
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-amino-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo E-234) y ácido 2-amino-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como una espuma. Espectro de masas (dc): 360,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,48 (4H, dd), 7,11-7,16 (2H, d), 6,74-6,84 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,87-3,89 (3H, s), 2,44-2,47 (3H, s), 1,02-1,07 (3H, t).

## Ejemplo E-237

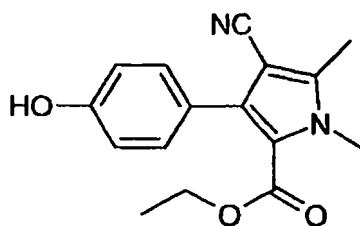
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-[2'-(propan-2-sulfonilamino)-bifenil-4-il]-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-232 usando etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-amino-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-236). Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

## Ejemplo E-238

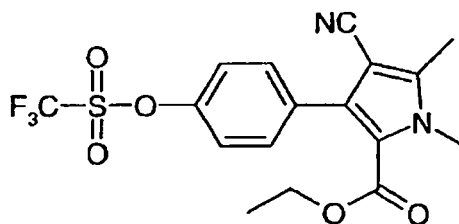
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-3-yodo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 45) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido color bronce. Espectro de masas (dc): 285,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20-7,28 (2H, d), 6,80-6,88 (2H, d), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,82-3,87 (3H, s), 2,40-2,47 (3H, s), 1,00-1,07 (3H, t).

## Ejemplo E-239

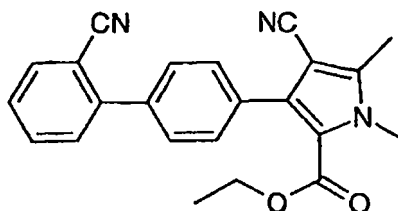
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (1,2 eq.) al etiléster del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-238) y piridina (1,5 eq.) en cloruro de metileno gota a gota a agitación a 0 °C. Agitar la mezcla de reacción durante 2 horas y a continuación dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Lavar la fase orgánica con HCl 1,0 N, agua, secar sobre carbonato de potasio, filtrar y concentrar bajo vacío reducido. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (m/e): 417,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,32 (2H, d), 7,27-7,29 (2H, d), 4,01-4,11 (2H, dd), 3,85-3,89 (3H, s), 2,43-2,47 (3H, s), 0,90-1,00 (3H, t).

## Ejemplo E-240

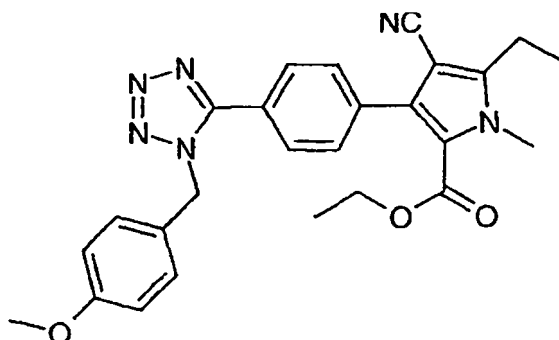
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-239) y ácido 2-ciano-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (dc): 370,1 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 8,00-8,04 (1H, d), 7,84-7,88 (1H, t), 7,63-7,75 (4H, m), 7,51-7,55 (2H, d), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,82-3,87 (3H, s), 2,47-2,52 (3H, s), 0,99-1,01 (3H, t).

## Ejemplo E-241

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-{4-[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]-fenil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



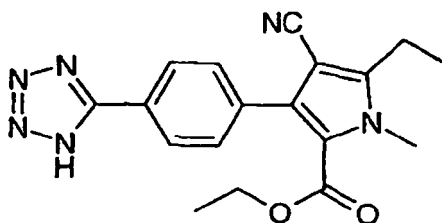
A temperatura ambiente, añadir cloruro de 4-metoxibencilo (1,42 ml, 10,50 mmol) a una mezcla agitada de 5-(4-bromofenil)-1H-tetrazol (2,15 g, 9,55 mmol) en CH<sub>3</sub>CN, seguido por Et<sub>3</sub>N (1,46 ml, 10,50 mmol) y agitar durante la noche. Concentrar la mezcla hasta la mitad del volumen y añadir agua (100 ml). Filtrar el precipitado blanco y lavar con agua (100 ml). Secar el material para dar 5-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol como cristales blancos floculentos (1,37 g).

Como alternativa evacuar y cargar (3 veces) con nitrógeno un matraz de base redonda que contiene 5-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol (0,500 g, 1,44 mmol, preparado anteriormente de manera directa), bis(pinacolato) diboro (0,45 g, 1,59 mmol), acetato de potasio (0,59 g, 4,34 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,23 g, 0,29 mmol). Añadir DMF (8 ml) en el matraz y calentar a 100°C durante la noche bajo presión positiva de nitrógeno. Diluir la mezcla con salmuera (50 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml), secar las fases orgánicas con sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Pasar el material a través de gel de sílice, eluyendo con éter dietílico al 50% en hexanos para dar 1-(4-metoxibencil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-tetrazol como cristales blancos (0,29 g).

Como alternativa evacuar y cargar (3 veces) con nitrógeno un matraz de base redonda que contiene 1-(4-metoxibencil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-tetrazol (0,282 g, 0,719 mmol, preparado anteriormente de manera directa), etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,28 g, 0,86 mmol, preparado en la preparación 38), fluoruro de cesio (0,54 g, 3,59 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,14 mmol). Cargar el matraz con DME (3,5 ml) y calentar a 80°C durante la noche bajo presión positiva de nitrógeno. Diluir la mezcla con salmuera (25 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con éter dietílico al 25-60% en hexanos. Combinar las fracciones purificadas y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un alquitrán amarillo (0,20 g); espectro de masas (m/e): 471,2 (M+1).

## Ejemplo E-242

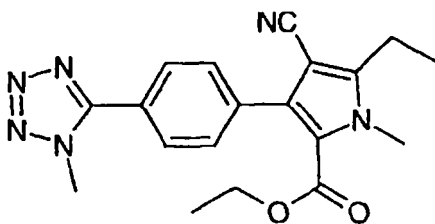
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico*



Añadir TFA (2 ml) en un matraz de base redonda que contiene etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-{4-[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]-fenil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,15 g, 0,33 mmol, preparado en el ejemplo E-241) y agitar durante la noche. Concentrar la mezcla y formar la mezcla azeotrópica del residuo con una mezcla de cloruro de metileno/hexanos. Diluir la mezcla con HCl 0,500 N (20 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 30 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar, y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 0 hasta 5%/acetato de etilo). Concentrar las fracciones purificadas bajo presión reducida y colocar bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color bronce (0,105 g); espectro de masas (m/e): 351,05 (M+H).

## Ejemplo E-243

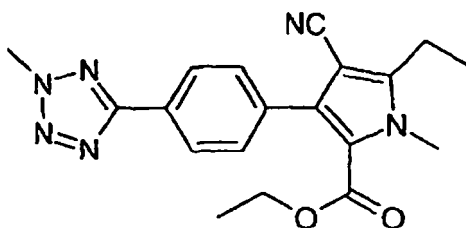
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir NaH (0,015 g, 0,364 mmol, al 60% en aceite mineral) en un matraz de base redonda que contiene una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,116 g, 0,331 mmol, preparado en el ejemplo E-242) en DMF (2 ml) enfriado hasta 0°C mientras se agita. Dejar en agitación durante 20 minutos, a continuación añadir yoduro de metilo (0,022 ml, 0,364 mmol) y dejar en agitación durante 3 h. Diluir la mezcla con salmuera (20 ml) y extraer la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera (2 x 30 ml), NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 x 30 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). Secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Separar los dos productos regioisoméricos por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 hasta 98% en hexanos) y concentrar bajo presión reducida las fracciones purificadas. Colocar el residuo bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,055 g); espectro de masas (m/e): 365,07 (M+H).

## Ejemplo E-244

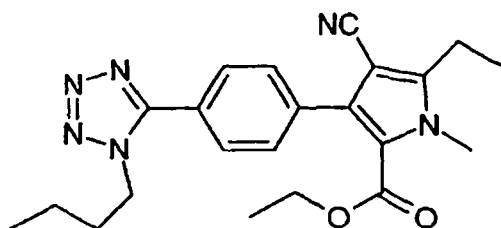
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir NaH (0,015 g, 0,364 mmol, al 60% en aceite mineral) en un matraz de base redonda que contiene una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,116 g, 0,331 mmol, preparado en el ejemplo E-242) en DMF (2 ml) enfriado hasta 0°C mientras se agita. Dejar en agitación durante 20 minutos, a continuación añadir yoduro de metilo (0,022 ml, 0,364 mmol) y dejar en agitación durante 3 h. Diluir la mezcla con salmuera (20 ml) y extraer la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera (2 x 30 ml), NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 x 30 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). Secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Separar los dos productos regioisoméricos por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 hasta 98% en hexanos) y concentrar bajo presión reducida las fracciones purificadas. Colocar el residuo bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,015 g); espectro de masas (m/e): 365,09 (M+H).

## Ejemplo E-245

Preparación de etiléster del ácido 3-[4-(1-butil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



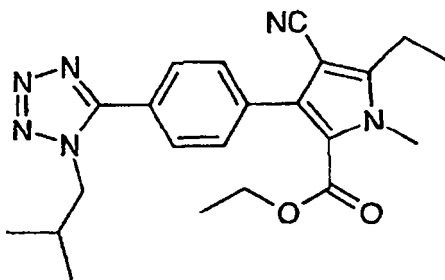
Añadir NaH (0,019 g, 0,479 mmol, al 60% en aceite mineral) en un matraz de base redonda que contiene una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,150 g, 0,428 mmol, preparado en el ejemplo E-242) en DMF (2 ml) enfriado hasta 0°C mientras se agita. Dejar en agitación durante 1 hora, a continuación añadir yoduro de butilo (0,054 ml, 0,479 mmol) y dejar en agitación durante 2,5 horas.

5 Diluir la mezcla con salmuera (20 ml) y extraer la mezcla con EtOAc (3 x 15 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera (2 x 20 ml), NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 x 20 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 x 20 ml) y agua (1 x 20 ml). Secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 hasta 98% en hexanos). Concentrar bajo presión reducida las fracciones purificadas y colocar bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,059 g); espectro de masas (m/e): 407,4 (M+H).

10

## Ejemplo E-246

15 *Preparación de metiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(1-isobutil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



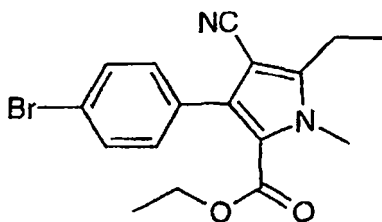
30 Añadir NaH (0,019 g, 0,479 mmol, al 60% en aceite mineral) en un matraz de base redonda que contiene una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0,150 g, 0,428 mmol, preparado en el ejemplo E-242) en DMF (2 ml) enfriado hasta 0°C mientras se agita. Dejar en agitación durante 1 hora, a continuación añadir 1-bromo-2-metilpropano (0,052 ml, 0,479 mmol) y dejar en agitación durante la noche. Diluir la mezcla con salmuera (20 ml) y extraer la mezcla con EtOAc (3 x 15 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera (2 x 20 ml), NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 x 20 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 x 20 ml) y agua (1 x 20 ml). Secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 hasta 98% en hexanos). Concentrar bajo presión reducida las fracciones purificadas y convertidas en mezcla azeotrópica con cloruro de metileno/hexanos. Colocar el residuo bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un alquitrán incoloro (0,011 g); espectro de masas (m/e): 407,3 (M+H).

35

40

## Ejemplo E-247a

45 *Preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Se carga un matraz de base redonda de 10 ml con etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,602 mmol, preparado en la preparación 38) y etanol absoluto (4,0 ml). A esta disolución se le añade ácido 4-bromofenilborónico (242 mg, 1,20 mmol) y disolución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,90 ml). Se desgasea esta mezcla bajo cámara de vacío durante aproximadamente 20 min. hasta que no se producen más burbujas. Se recarga gas nitrógeno en el matraz y se añade rápidamente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg, 0,048 mmol). Se sella bien el tapón septum con hilo de cobre y cinta de teflón. A continuación se calienta la mezcla en este matraz sellado en baño de aceite a 80°C durante 18-20 horas. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluye en cloruro de metileno (20 ml) y se vierte en disolución de HCl 0,1 M (30 ml), se ajusta el pH hasta 7-8 con disolución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrae con cloruro de metileno (2 x 30 ml), y éter dietílico (2 x 30 ml), se secan los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra en vacío. A continuación se purifica el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, elución con Et<sub>2</sub>O al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 77%) como un aceite marrón claro. Espectro de masas (m/e): 360,9 (M+1). Fr = 0,4 (50% de Et<sub>2</sub>O en hexanos).

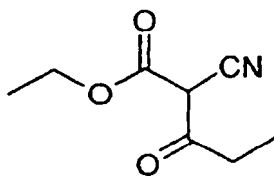
60

65

## Ejemplo E-247b

Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

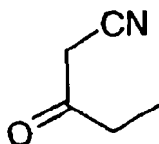
## 5 Preparación de 2-ciano-3-oxopentanoato de etilo



15

En un matraz de base redonda de 500 ml que contiene acetonitrilo anhidro (60 ml) a 23°C se añade lentamente  $\text{MgCl}_2$  anhidro (10,0 g, 0,0795 mol, 0,76 eq., ampollas) bajo nitrógeno. El calor de solvatación causa una elevación de la temperatura hasta aproximadamente 53°C. Se deja enfriar la mezcla hasta 29°C, se añade cianoacetato de etilo (11,8 g, 0,105 mol, 1 eq.) gota a gota a la mezcla durante aproximadamente 5 minutos, seguido por un aclarado de acetonitrilo (5 ml). Se añade trietilamina anhidra (21,2 g, 0,209 mol, 2 eq.) gota a gota a la mezcla de reacción a 25°C, seguido por un aclarado de acetonitrilo (5 ml). Se enfría la mezcla de reacción hasta 1°C, y se añade cloruro de propionilo (9,68 g, 0,105 mol, 1 eq.) gota a gota a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de 13°C (se detiene la adición periódicamente), seguido por un aclarado de acetonitrilo (5 ml). Se deja calentar el contenido del matraz de reacción hasta 23°C durante la noche.

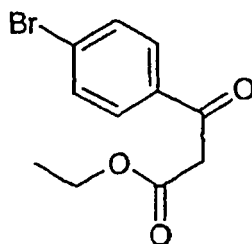
Se vuelve a enfriar la mezcla hasta aproximadamente 0°C y se añade HCl acuoso (18 ml de HCl conc. diluido con 52 ml de agua) gota a gota con agitación. Se añade MTBE (100 ml) a la mezcla a 0°C formando una mezcla de dos fases que se deja calentar hasta 23°C con agitación. La fase orgánica (superior) se aísla y se extrae la fase acuosa con MTBE (100 ml). Se extraen las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 50 ml), a continuación con disolución saturada ac. de NaCl (50 ml). Se aísla la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtra para dar un filtrado amarillo. Se concentra el filtrado por medio de Rotovap para dar 17,3 g (97,7%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

35 Preparación de 3-oxopentanitrilo In-Situ

40

En un matraz de base redonda de 50 ml se coloca una disolución de 2-ciano-3-oxopentanoato de etilo (5,5 g, 0,0325 mol) en DMSO (12,5 ml) a 23°C bajo nitrógeno. Se añade agua (1,25 ml), y se calienta la mezcla agitada hasta 110°C y se mantiene allí durante aproximadamente 1 hora. Se retira una muestra de HPLC y se deja enfriar la disolución de 3-oxo-pentanitrilo en DMSO nuevamente hasta 23°C en la preparación para la ciclización de Knorr. La muestra de HPLC (218 nm, área %) muestra esencialmente el consumo completo del 2-ciano-3-oxopentanoato de etilo de partida (13 minutos), y la producción del nuevo producto a los 11,6 min. (el DMSO es evidente en el cromatograma aproximadamente a los 2,4 minutos). Esta disolución de 3-oxo-pentanitrilo en DMSO (conteniendo en teoría 2 eq. de cetona) se usa directamente en la etapa de ciclización de Knorr.

## 55 Preparación de 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo



60

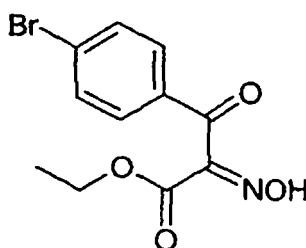
65

## ES 2 324 044 T3

Se añade una mezcla de carbonato de dietilo (24,1 g, 0,204 mol, 2,03 eq.), etanol (0,14 g, 0,003 mol, 0,03 eq.) y MTBE (50 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% (8,44 g, 0,211 mol, 2,1 eq.; en aceite mineral) a 23°C en MTBE (150 ml). Esta mezcla se calienta hasta aproximadamente 35°C y se añade una disolución de 4-bromoacetofenona (20,0 g, 0,101 mol, 1 eq.) en MTBE (100 ml) gota a gota con agitación durante un período de aproximadamente 1 h. y 20 minutos (35 a 37°C), seguido por un aclarado de aproximadamente 20 ml de MTBE. La reacción se deja agitar durante la noche a 36°C y el análisis de HPLC confirma el consumo (<1,2 área%, 218 nm) de la 4-bromoacetofenona de partida.

La mezcla de reacción se enfría hasta 23°C tras 14 horas a 36°C. La mezcla se vierte lentamente en una mezcla agitada de ácido acético (40 ml) en agua (160 ml), seguido por un aclarado de MTBE para dar una mezcla de dos fases. La fase orgánica se separa y se lava con agua (200 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 200 ml), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y concentración por medio del Rotovap, da 35,8 gramos del compuesto del título bruto como un aceite amarillo. Se disuelve este aceite en metanol (250 ml) y se extrae con heptano (2 x 100 ml) para eliminar el aceite mineral residual. Se concentra la fase de metanol por medio del Rotovap para dar 24,5 g del compuesto del título que se lleva a la siguiente etapa.

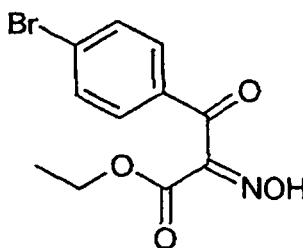
### *Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-3-oxopropanoato de etilo*



Se disuelve 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo bruto (24,5 g, 0,0884 mol) en ácido acético (250 ml) a 23°C bajo nitrógeno, y se añade agua (60 ml). Se enfría la mezcla hasta 1°C, y se añade una disolución de nitrito de sodio (7,63 g, 0,111 mol) en agua (60 ml) gota a gota mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 1 y 3°C. La mezcla se deja en agitación a 1°C durante 3 horas. Se añade agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción enfriada para precipitar el producto. La mezcla fría (aproximadamente 5°C) se filtra por succión y los sólidos recogidos se aclaran con una mezcla 1:1 (v/v) fría de HOAc/agua (50 ml), seguido por agua (2 x 50 ml). Los sólidos se filtran por succión durante la noche para dar 18,3 g del compuesto del título bruto.

Se calienta una suspensión del compuesto del título bruto en tolueno (90 ml) a 23°C hasta aproximadamente 70°C con agitación bajo nitrógeno. Una vez alcanzados los 70°C, se retira el manto calefactor y se deja enfriar la suspensión nuevamente hasta 23°C. Aproximadamente a los 25-26°C, se añade heptano (90 ml) gota a gota con agitación a 23°C. Tras 1 hora, se filtran los sólidos por succión a 23°C y se aclara con tolueno/heptano 1:1 (v/v) (20 ml), seguido por heptano puro (2 x 20 ml). El secado por succión da 14,5 g del compuesto del título como un sólido blanco; pf 149°C

### *Preparación de 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etilpirrol-2-carboxilato de etilo*



En un matraz de base redonda de 250 ml enfriado en baño de hielo que contiene etanol enfriado previamente (50 ml) se coloca 3-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-3-oxopropanoato de etilo (4,88 g, 0,0163 mol, 1 eq.) y polvo de cinc (3,36 g, 0,0514 mol, 3,2 eq.). La disolución en DMSO acuoso (13,8 ml) de 3-oxo-pentanenitrilo preparado nuevo (en teoría: 0,0325 mol, preparado anteriormente) se añade a la mezcla de reacción gota a gota con agitación y enfriamiento, seguido por un aclarado de etanol (2-3 ml). Se diluye ácido acético glacial (5,86 g, 0,0976 mol, 6 eq.) a 12 ml con etanol (aproximadamente 6 ml) y se coloca en un embudo de adición. Desde el embudo de adición, se añade gota a gota aproximadamente 1 ml de HOAc/EtOH con agitación a 1-2°C. Se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla hasta 9°C para iniciar la reacción. Se reemplaza el baño de hielo y se añade gota a gota otra porción de 1 ml de HOAc/EtOH con agitación a 9 hasta 11°C. Se añade la porción final de HOAc/EtOH gota a gota mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 9 y 10°C. Se aclara el HOAc/EtOH residual con etanol (2-3 ml). Se retira el baño de hielo y la mezcla se deja calentar hasta 23°C con agitación. Tras 3 horas, la HPLC indica consumo completo del material de partida de hidroxiimino.

## ES 2 324 044 T3

Tras 3,45 horas, se añade acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción a 23°C y se sigue agitando durante 10-15 minutos. La mezcla se filtra por succión a través de un filtro GF/F Whatman (90 mm) para eliminar el  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , seguido por un aclarado de EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado amarillo resultante se concentra por medio del Rotovap para dar 25,8 gramos de un aceite amarillo espeso. Se resuspende el aceite en alcohol isopropílico (50 ml) y comienza a precipitar un sólido amarillo. Se añade agua (50 ml) gota a gota a la suspensión a 23°C durante 1 hora. Se filtran los sólidos por succión y se aclara la torta del filtro con agua (2 x 10 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío (23°C) durante la noche. Este procedimiento da 3,46 g (61%) del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido.

### Preparación del compuesto final del título

Se suspenden 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etilpirrol-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 4,32 mmoles, 1 eq.), y carbonato de potasio en polvo (1,19 g, 8,64 mmoles, 2 eq.) en acetona (10 ml) y se agita a 23°C bajo nitrógeno. Se añade yodometano (1,23 g, 8,64 mmoles, 2 eq.) a través de un embudo de adición, seguido por un aclarado de 5 ml de acetona. La mezcla se agita a 23°C durante la noche. Tras agitar durante aproximadamente 20 h., el análisis de HPLC (218 nm, área%) muestra consumo total del material de partida (14,99 min) para dar el compuesto del título a (15,7 min). Se añade agua (7-8 ml) gota a gota a la suspensión de reacción, que induce la disolución de los sólidos para dar una disolución turbia. Se siembra la mezcla con producto auténtico, y se añade más agua (12 ml) a 23°C, que causa la formación de un precipitado amarillo. Se enfría la mezcla hasta 2°C, se agita durante 30 min., y se filtra por succión para dar un sólido amarillo que se aclara con agua (2 x 5 ml). La torta húmeda (1,43 g) se seca además en un horno de vacío (23°C) para dar 1,41 g (90%) del compuesto final del título como un sólido amarillo.

### Ejemplo E-247c

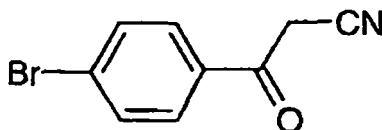
#### Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se degasea una mezcla de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,0 g, 6,0 mmol, preparado en la preparación 38), ácido 4-bromofenil borónico (1,32 g, 6,6 mmol), 10 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M) y 20 ml de dioxano bajo presión reducida (-736,6 mm (-29 pulgadas)) durante 30 minutos hasta que no se produzcan burbujas. Recargar con nitrógeno. Añadir  $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_4$  (0,24 mmol). Sellar bien el matraz y calentar la mezcla a 80°C durante la noche. Tras enfriar, se añade agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción. A continuación se extrae con cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título (1,71 g, 78%). EM(EV, m/e) 361,1(M+1), 380,1 (M+18). Fr = 0,35 (éter al 50% en hexanos).

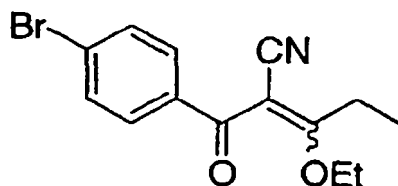
### Ejemplo E-247d

#### Otra preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-1H-pirrol-2-carboxílico

#### Preparación de 4-bromobenzoilacetonitrilo



Etapa A: enfriar una disolución de ácido cianoacético (8,72 g, 103 mmoles) en THF (300 ml) hasta -78°C en un baño de hielo seco-acetona. Añadir una disolución 2,5 M de butillitio en hexanos (82 ml, 205 mmoles) a una velocidad tal que la mezcla de reacción no supere la temperatura de -60°C. Agitar la mezcla de reacción a -78°C durante aproximadamente 45 minutos. Añadir la disolución de cloruro de 4-bromobenzonitrilo (15,0 g, 68,3 mmoles) en THF (75 ml) a una velocidad tal que la mezcla de reacción no supere la temperatura de -60°C. Tras completar la adición, enfriar la mezcla de reacción hasta -78°C. Calentar lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente mientras se agita bajo nitrógeno durante 20 horas. Extinguir la mezcla de reacción con una disolución de HCl 1N (400 ml) para dar una mezcla heterogénea amarilla brillante. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación y separar las fases orgánica y acuosa. Extraer la fase acuosa con 3 x 100 ml de EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar y evaporar la disolución para dar un sólido amarillo. Disolver el sólido amarillo en un volumen mínimo de acetona y añadir hexanos. Recoger el precipitado resultante y aclarar con hexano. Disolver el producto en acetona y adsorber en gel de sílice. Aclarar el gel de sílice con 1 l de hexano y a continuación eluir con una disolución 1:1 de hexanos y EtOAc. Evaporar el eluyente para dar 7,55 g (49%) del compuesto del título como un sólido cristalino blancuzco. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7,89 (d, 2H, J = 8,8), 7,81 (d, 2H, J = 8,8), 4,76 (s, 2H).

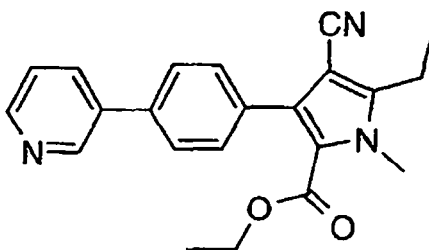
*Preparación de 2-(4-bromo-benzoil)-3-etoxi-pent-2-enonitrilo*

Etapa B: Preparar el compuesto del título de una manera análoga a la Etapa C del procedimiento expuesto en el ejemplo E-121c, comenzando con p-bromobenzoilacetoneitrilo (preparado en la Etapa A anterior), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla semisólida de isómeros geométricos. Espectro de masas: 307 ( $M^*$ ), 309 ( $M^*+2$ ).

*Preparación del compuesto final del título*

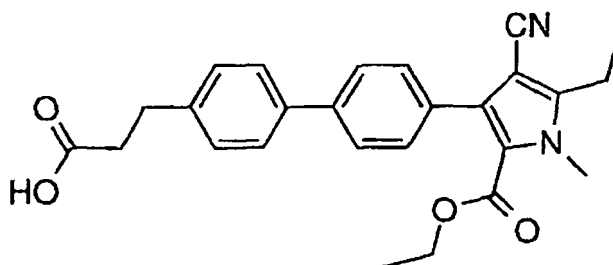
Etapa C: Preparar el compuesto final del título de una manera análoga a la Etapa D del procedimiento expuesto en el ejemplo E-121c, comenzando con 2-(4-bromo-benzoil)-3-etoxi-pent-2-enonitrilo (preparado en la Etapa B anterior), para proporcionar el compuesto final del título como un sólido blancuzco. Espectro de masas: 360 ( $M^*$ ), 362 ( $M^*+2$ ), 288 ( $M-CO_2Et$ ).

## Ejemplo E-248

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-piridin-3-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico*

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento CII a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) y el ácido arilborónico correspondiente. Espectro de masas ( $m/e$ ): 360,2 ( $M+1$ ).

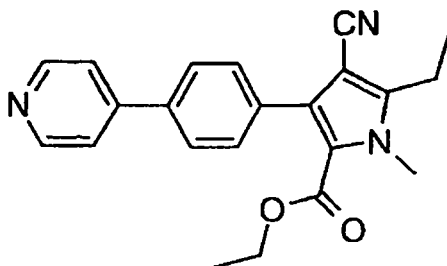
## Ejemplo E-249

*Preparación de etiléster del ácido 3-[4'-(2-carboxi-etil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento CII a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-247a o E-247b) y el ácido arilborónico correspondiente. Espectro de masas ( $m/e$ ): 431,2 ( $M+1$ ).

## Ejemplo E-250

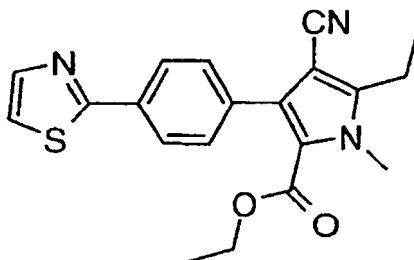
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-piridin-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,204 g, 0,474 mmol, preparado en el ejemplo E-97a o E-97b), ácido 4-piridilborónico (0,116 g, 0,948 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13,02 mg, 0,01422 mmol), trifenil fosfina (14,92 mg, 0,0569 mmol), carbonato de potasio acuoso 2M (2 ml, 4,0 mmol) en 3 ml de dioxano, y calentar hasta reflujo con agitación. Tras 2,5 horas, enfriar la mezcla de reacción y verter en agua. Extraer la reacción extinguida con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con 1:1 acetato de etilo:hexanos hasta acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e) 360,1 (M+1).

## Ejemplo E-251

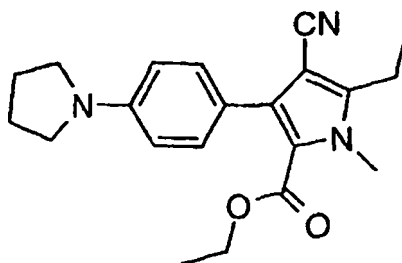
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-55 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-97a o E-97b) y el aril bromuro de cinc correspondiente. Espectro de masas (m/e) 366,2 (M+1).

## Ejemplo E-252

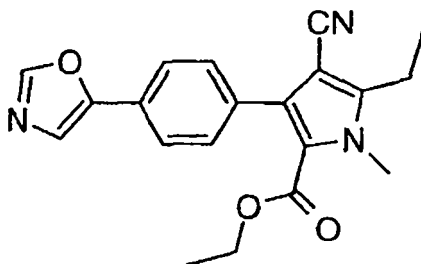
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



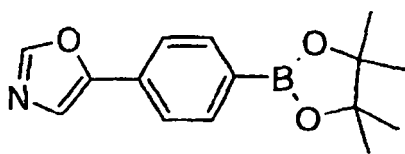
Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,3 g, 0,697 mmol, 1,0 eq., preparado en el ejemplo E-97b o 97b), pirrolidina (0,069 ml, 0,836 mmol, 1,2 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,69 mg, 0,0209 mmol, 0,03 eq.), BINAP (19,53 mg, 0,0314 mmol, 0,045 eq.) y carbonato de cesio (0,318 g, 0,976 mmol, 1,4 eq.) en tolueno y calentar a 100°C con agitación. Tras 4 horas, detener la reacción y dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. Repartir la mezcla entre agua y acetato de etilo. Separar la fase acuosa y extraerla con acetato de etilo tres veces. Combinar la disolución orgánica, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el bruto con cromatografía de resolución rápida eluyendo con 1:3 EtOAc/Hexano para proporcionar 0,176 g (72%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (m/e) 352,3 (M+1).

## Ejemplo E-253

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-oxazol-5-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparación de 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol



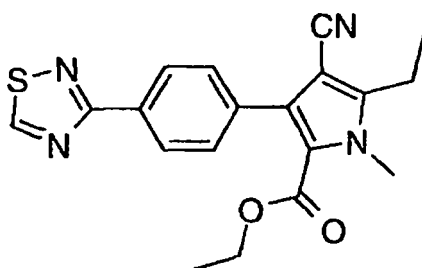
Añadir 5-(4-bromo-fenil)-oxazol (0,25 g, 1,116 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,312 g, 1,227 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (0,182 g, 0,223 mmol), acetato de potasio (0,329 g, 3,348 mmol) en 3 ml de DMF, y calentar a 100°C bajo nitrógeno durante la noche. Detener la reacción y dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Repartir la mezcla entre acetato de etilo y salmuera. Separar la fase acuosa, extraer una vez con acetato de etilo. Combinar la fase orgánica y lavar con salmuera tres veces, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo bruto usando cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 0,276 g del compuesto del título (91%). Espectro de masas (m/e) 272,3 (M+1).

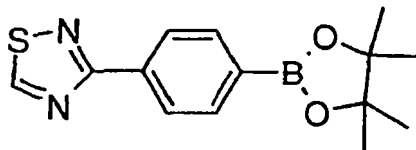
Preparación del compuesto final del título

Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,338 g, 1,018 mmol, 1,0 eq., preparado en la preparación 38), 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol (0,276 g, 1,018 mmol, 1,0 eq., preparado anteriormente de manera directa), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,166 g, 0,204 mmol, 0,2 eq.), CsF (0,464 g, 3,054 mmol, 3,0 eq.) en 12 ml de DME, calentar a 80°C con agitación durante 18 horas. Detener la reacción y dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre acetato de etilo y salmuera. Separar la fase acuosa y extraer con acetato de etilo dos veces. Combinar la disolución orgánica y secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo bruto por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 0,266 g (75%) del compuesto final del título. Espectro de masas (m/e) 350,3 (M+1).

## Ejemplo E-254

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-[1,2,4]tiadiazol-3-il-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



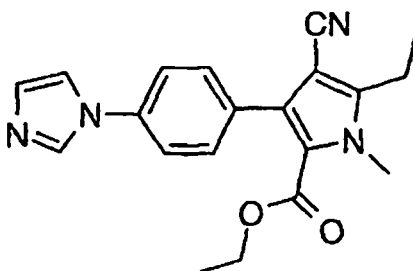
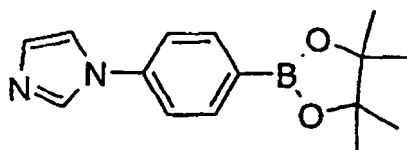
*Preparación de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]tiadiazol*

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto para la preparación de 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol en el ejemplo E-253. Espectro de masas (m/e) 289,3 (M+1).

*Preparación del compuesto final del título*

Preparar el compuesto final del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-253 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1-*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]tiadiazol (preparado anteriormente). Espectro de masas (m/e) 367,3 (M+1).

## Ejemplo E-255

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico**Preparación de 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol*

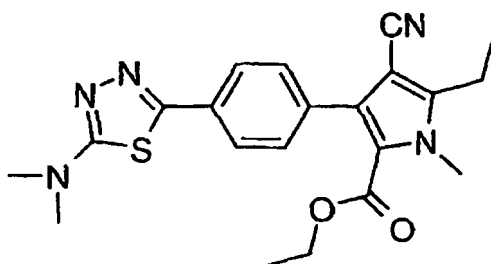
Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-253. Espectro de masas (m/e) 271,3 (M+1).

*Preparación del compuesto final del título*

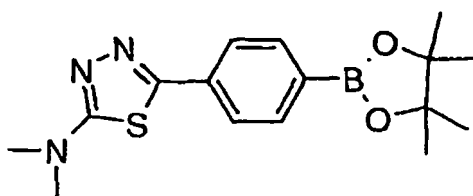
Preparar el compuesto final del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-253 a partir de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1-*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-*H*-imidazol (preparado anteriormente). Espectro de masas (m/e) 349,07 (M+1).

## Ejemplo E-256

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(5-dimetilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il-fenil)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparación de dimetil-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina



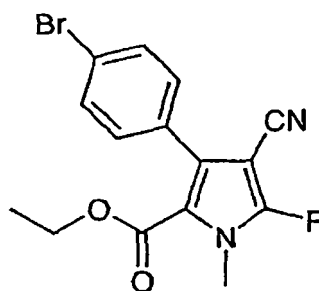
Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto para la preparación de 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol en el ejemplo E-253. Espectro de masas (m/e) 332,06 (M+1).

Preparación del compuesto final del título

Preparar el compuesto final del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-253 a partir de dimetil-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina (preparada anteriormente) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38). Espectro de masas (m/e) 410,07 (M+1).

## Ejemplo E-257

Preparación de 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento presentado en la preparación 49 a partir de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en los ejemplos E-3a o E-3b) usando SELECTFLUOR®. Espectro de masas (m/e): 350,0 (M). F<sub>r</sub> = 0,4 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

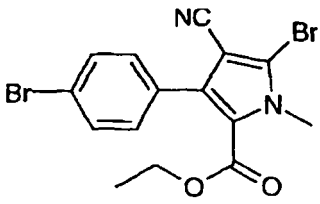
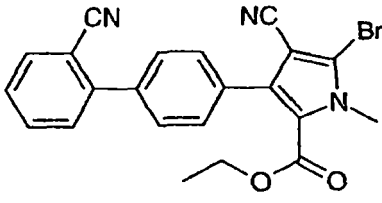
Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-26 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DII a partir del derivado de etiléster sustituido con halo adecuado y el ácido borónico o boronato correspondiente.

TABLA E-26

| Ej.   | Estructura | Datos                                                                                              | M.P.         |
|-------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| E-259 |            | espectro de masas<br>(m/e): 418,1<br>(M+18). $F_r = 0,5$<br>(Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos). | E-257 y<br>  |
| E-260 |            | espectro de masas<br>(m/e): 389,0 (M+1).<br>$F_r = 0,5$ (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).     | E-257 y<br>  |
| E-261 |            | espectro de masas<br>(m/e): (M+1). $F_r = 0,4$ (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).              | E-257 y<br>  |
| E-262 |            | espectro de masas<br>(m/e): 391,1<br>(M+18). $F_r = 0,3$<br>(Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos). | E-257 y<br>  |
| E-263 |            | espectro de masas<br>(m/e): 392,0 (M). $F_r = 0,3$ (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).          | E-257 y<br>  |
| E-264 |            | espectro de masas<br>(m/e): 407,1<br>(M+18). $F_r = 0,2$<br>(Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos). | Prep. 38<br> |

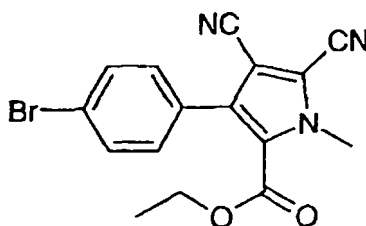
Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla E-27 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento FII.

TABLA E-27

| Ej.   | Estructura                                                                        | Datos                                                                                              | M.P.        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| E-265 |  | espectro de masas<br>(m/e): 410,9 (M+1). $F_r$ =<br>0,4 (Et <sub>2</sub> O al 50% en<br>hexanos).  | E-3a o E-3b |
| E-266 |  | espectro de masas<br>(m/e): 451,0 (M+18). $F_r$ =<br>0,3 (Et <sub>2</sub> O al 50% en<br>hexanos). | E-30        |

## Ejemplo E-267

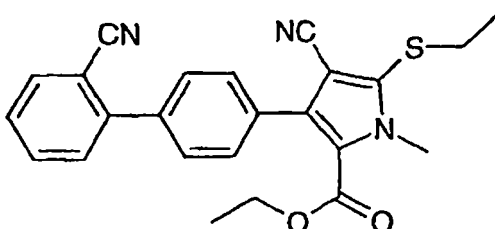
*Preparación de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4,5-diciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



Disolver etiléster del ácido 5-bromo-3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (205 mg, 0,500 mmol, preparado en el ejemplo E-265) en DMSO (2,5 ml). Añadir cianuro de potasio (325 mg, 5,0 mmol) a la mezcla. Calentar la mezcla a 80°C durante 16 horas. Añadir H<sub>2</sub>O (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con H<sub>2</sub>O (5 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar por medio de cromatografía de resolución rápida (elución con Et<sub>2</sub>O al 33% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (161 mg, 0,450 mmol, 90%). Espectro de masas (m/e): 375,0 (M+18).  $F_r$  = 0,2 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Ejemplo E-268

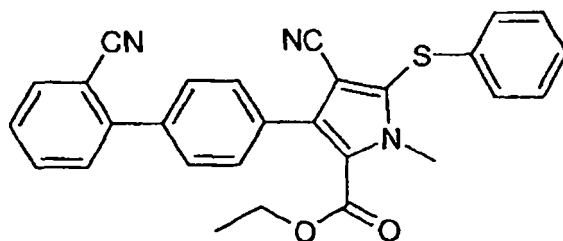
*Preparación de 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etiltio-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo*



Disolver etiléster del ácido 5-bromo-4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,231 mmol, preparado en el ejemplo E-266) en DME (2,0 ml). Añadir etiltiolato de sodio (0,462 mmol) a la mezcla. Calentar la mezcla a 80°C durante 16 horas. Añadir H<sub>2</sub>O (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 433,1 (M+18).  $F_r$  = 0,2 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Ejemplo E-269

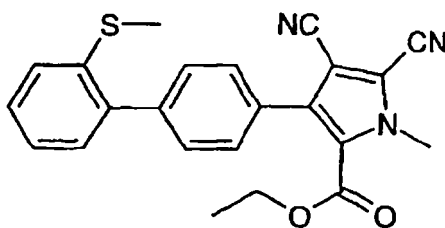
*Preparación de 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-1-metil-5-feniltiopirrol-2-carboxilato de etilo*



Disolver etiléster del ácido 5-bromo-4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,231 mmol, preparado en el ejemplo E-266) en DME (2,0 ml). Añadir feniltiolato de sodio (0,462 mmol) a la mezcla. Calentar la mezcla a 80°C durante 16 horas. Añadir H<sub>2</sub>O (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 481,1 (M+18). F<sub>r</sub> = 0,25 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Ejemplo E-270

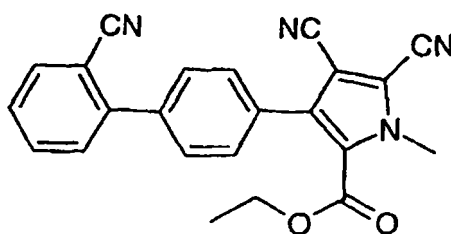
*Preparación de 4,5-diciano-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DII a partir de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4,5-diciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-267) y el aril boronato correspondiente. Espectro de masas (m/e): 402,1 (M+1). F<sub>r</sub> = 0,4 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Ejemplo E-271

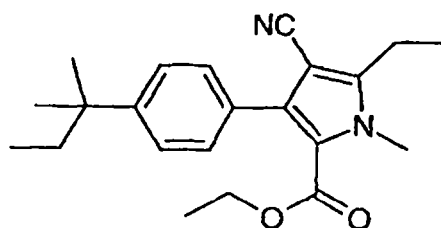
*Preparación de 4,5-diciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo*



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DII a partir de etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4,5-diciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-267) y el aril boronato correspondiente. Espectro de masas (m/e): 398,1 (M+18). F<sub>r</sub> = 0,3 (Et<sub>2</sub>O al 50% en hexanos).

## Ejemplo E-272

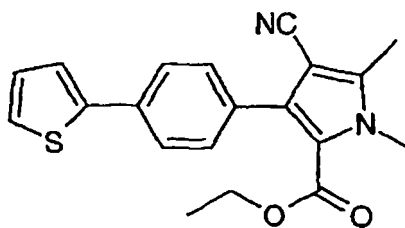
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(*terc*-amilfen-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-yodo-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(*terc*-amilfen-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano (preparado en la preparación 15). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (dd,  $J = 2,20, 6,61$  Hz, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,49$  Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,86 (q,  $J = 7,49$  Hz, 2H), 1,66 (q,  $J = 7,49$  Hz, 2H), 1,28-1,34 (m, 9H), 0,97 (t,  $J = 7,49$  Hz, 3H), 0,7 (t,  $J = 7,49$  Hz, 3H).

## Ejemplo E-273

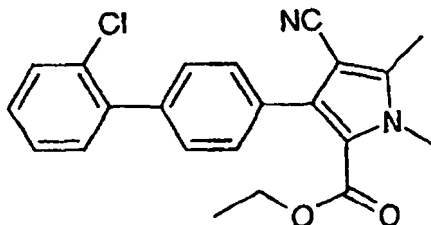
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-tiofen-4-fenil-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de manera análoga al procedimiento expuesto en la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-234) y ácido 2-tiofen-borónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron<sup>TM</sup>) eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como una cera amarilla. Espectro de masas (dc): 351,1 ( $\text{M}^*+1$ ): (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,43-7,61 (3H, m), 7,21-7,39 (3H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,87-3,91 (3H, s), 2,44-2,48 (3H, s), 1,00-1,12 (3H, t).

## Ejemplo E-274

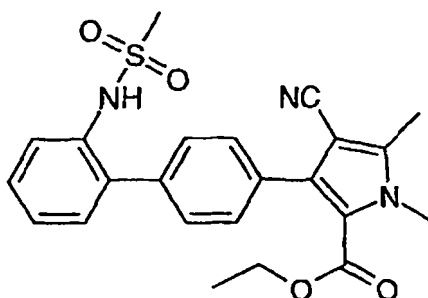
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título en una manera análoga a la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-239) y ácido 2-cloro-fenilborónico. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron<sup>TM</sup>) eluyendo con hexano/acetato de etilo 7:3 para proporcionar el compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (dc): 379,1 ( $\text{M}^*+1$ ): (Bruker 300) RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,43-7,50 (3H, m), 7,37-7,43 (3H, m), 7,27-7,36 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, dd), 3,87-3,91 (3H, s), 2,44-2,48 (3H, s), 0,99-1,04 (3H, t).

## Ejemplo E-275

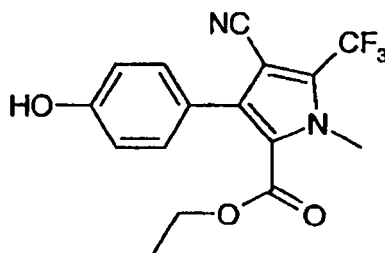
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-metilsulfonamida-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga a la última etapa del ejemplo E-227 usando etiléster del ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-239) y (metilsulfonil)[3-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]amina. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con un disolvente en gradiente de cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Espectro de masas (dc): 436,1 (M<sup>+</sup>-1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,57-7,63 (2H, d), 7,41-7,49 (4H, m), 7,19-7,28 (2H, m), 4,06-4,15 (2H, dd), 3,84-3,91 (3H, s), 2,44-2,48 (3H, s), 1,00-1,08 (3H, t).

## Ejemplo E-276

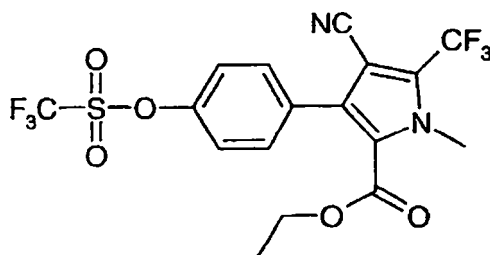
*Preparación de 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*



De una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema II, etapa A, hidrogenar 4-ciano-1-metil-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo, (intermedio preparado en el ejemplo A-237) usando catalizador de Pearlman y 413,69 kPa (60 psi) de gas hidrógeno en etanol/THF 1:1 durante 11 horas. Filtrar la reacción a través de tierra de diatomeas y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 337,0 (M-1) RMN de <sup>1</sup>H: 7,20 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,05 (s, 3H), 1,07 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

## Ejemplo E-277

*Preparación de 4-ciano-1-metil-5-(trifluorometil)-3-[4-[(trifluorometil)sulfoniloxi]fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*

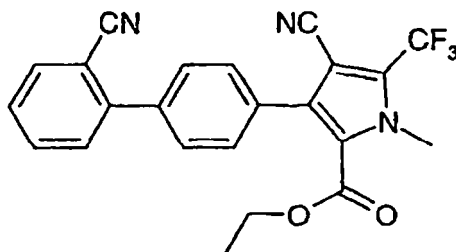


Añadir anhídrido trifluoroacético (1,0 mmol) a una disolución de 4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-276) en cloruro de metileno y piridina (1,25 mmol) en un baño de hielo, y agitar durante 2 horas a 0°C. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. A continuación lavar la reacción con agua mientras se extrae con cloruro de metileno. Secar la

fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 488,0 (M+18); RMN de  $^1\text{H}$ : 7,43 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,16-4,08 (m, 5H), 0,98 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

#### 5 Ejemplo E-278

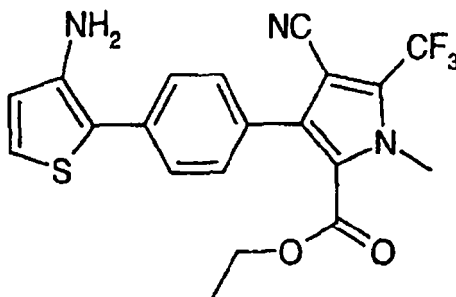
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico*



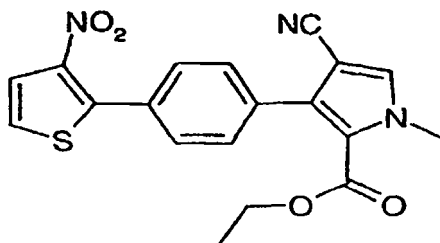
Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema IIIa. Por ejemplo, colocar 4-ciano-1-metil-5-(trifluorometil)-3-{4-[(trifluorometil)sulfonyloxy]fenil}pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-277), ácido 2-ciano-fenil borónico (1,5 mmol), acetato de paladio (II) (0,12 mmol), trifenilfosfato (0,24 mmol), y fosfato de potasio tribásico (3,6 mmol) en un matraz de base redonda y añadir dioxano. Calentar la reacción hasta reflujo durante 18 horas, retirar el calor y lavar con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno, acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 441,1 (M+18); RMN de  $^1\text{H}$ : 7,86-7,72 (m, 2H), 7,69-7,55 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 3H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

#### 30 Ejemplo E-279

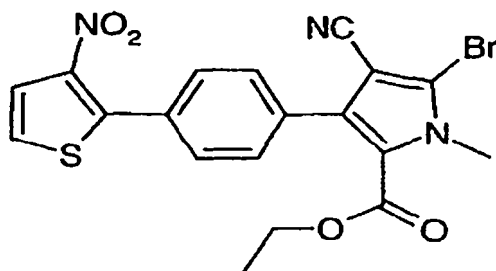
*Preparación de 3-[4-(3-amino(2-tienil))fenil]-4-ciano-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*



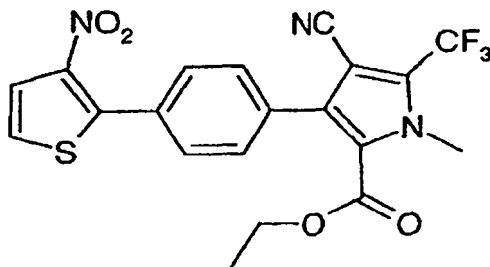
*Preparación de 4-ciano-1-metil-3-r 4-(3-nitro(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*



Esquema I, etapa C: Añadir hidruro de sodio (1,1 mmol) a una disolución de 4-ciano-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo (preparado de una manera análoga a la secuencia sintética expuesta en el ejemplo A-239 a partir de 2-cloro-3-nitro-tiofeno y ácido 4-formilfenil borónico) (1,0 mmol) en dimetilformamida, y agitar durante diez minutos a temperatura ambiente. Añadir yoduro de metilo a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación lavar la reacción con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 399,1 (M+18).

*Preparación de 5-bromo-4-ciano-1-metil-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*

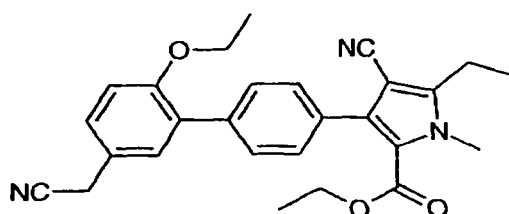
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Esquema XXIII, etapa A en la que el nitrógeno del pirrol de partida ya está metilado. Por ejemplo, añadir N-bromo-succinamida (1,5 mmol) a una disolución de 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa (1,0 mmol) en cloruro de metileno en un baño de hielo. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. Tras este tiempo, lavar la reacción con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío para proporcionar el compuesto del título. Usar como bruto en la siguiente etapa. EM (m/e): 479,0 (M+18).

*Preparación de 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*

Esquema XXIII, etapa B: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se trata 5-bromo-4-ciano-1-metil-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con bromuro de cobre y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,0 mmol) en DMF para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 467,1 (M+18); RMN de  $^1\text{H}$ : 7,68 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,14 (q, 2H, J = 5,3 Hz), 4,09 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz) f

*Preparación del compuesto final del título*

Añadir cloruro de estaño (II) (5,2 mmol) a una disolución de 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-nitro(2-tienil))fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 mmol) en etanol. Calentar la reacción hasta reflujo durante dos horas, retirar el calor, y filtrar la reacción a través de tierra de diatomeas. Lavar el filtrado con bicarbonato de sodio acuoso saturado mientras se extrae con cloruro de metileno. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con metanol:cloruro de metileno. Eliminar las impurezas restantes con éter:hexano y concentrar el licor madre en vacío para proporcionar el compuesto final del título. EM (m/e): 420,1 (M+1) 419,1 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$ : 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,07 (d, 3H, J = 0,9 Hz), 3,99-3,88 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, J = 7,0 Hz) f

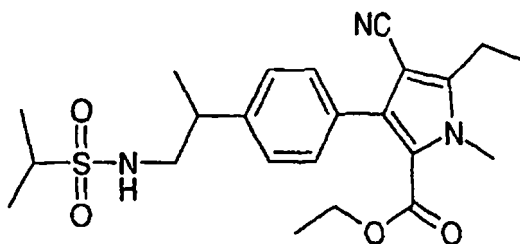
*Ejemplo E-280**Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-(5'-cianometil-2'-etoxi-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento DI usando etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-247a o E-247b) y (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acetonitrilo (preparado en la preparación 22). Espectro de masas (m/e): 442,1 (M+1).

### Ejemplo E-281

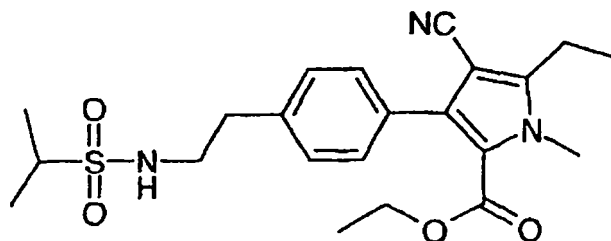
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[1-metil-2-(propan-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,22 g, 0,65 mmol, preparado en la preparación 50), a la [2-(4-yodo-fenil)-propil]-amida del ácido propano-2-sulfónico (0,20 g, 0,65 mmol, puede prepararse como en J. Med. Chem., 43, 4354 (2000)), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) con cloruro de metileno (1:1) (0,013 g, 0,016 mmol), y carbonato de sodio acuoso 2M (1,35 ml, 2,7 mmol) en DMF y calentar hasta 80°C. Tras 3 horas, enfriar y verter en agua. Extraer con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas combinadas con agua, y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (EV+) = 446,3 (M+1).

### Ejemplo E-282

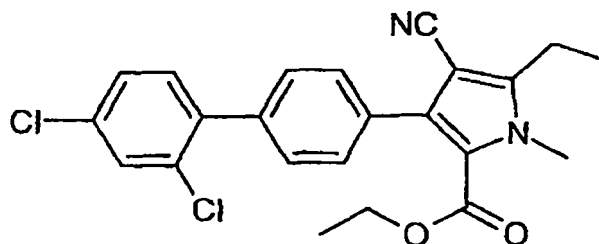
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(propan-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento EI usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido propano-2-sulfónico, preparada en la preparación 51) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la preparación 38). Espectro de masas (EV+) = 432,3 (M+1).

### Ejemplo E-283

*Preparación de 3-[4-(2,4-diclorofenil)fenil]-4-ciano-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo*

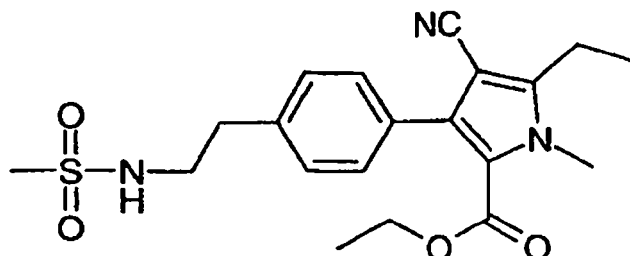


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento CI usando etiléster del ácido 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, (preparado en el ejemplo E-247a o b) y ácido 2,4-diclorobencen borónico. Espectro de masas (EV+) = 428,9 (M+1).

### 5 Ejemplo E-284

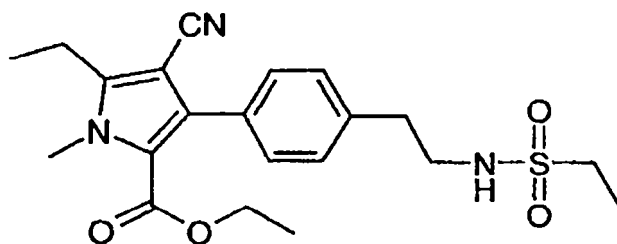
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(metano-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-(4-fenil borónico ácido)]-etil}-amida del ácido metano-2-sulfónico (291 mg, 1,2 mmol) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,6 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,049 g, 0,069 mmol), y fluoruro de cesio (456 mg, 3 mmol). Espectro de masas (EV+) = 404,0 (M+1).

### Ejemplo E-285

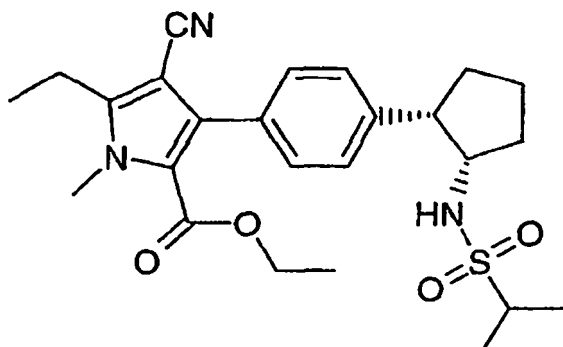
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(etano-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido etano-2-sulfónico (1000 mg, 2,95 mmol) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (816 mg, 2,45 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,245 g, 0,3 mmol), y fluoruro de cesio (2,2 g, 14,75 mmol). Espectro de masas (EV+) = 416,1 (M-1).

### Ejemplo E-286

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-propan-2-sulfonilamino)-(S,S)-ciclopentil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*

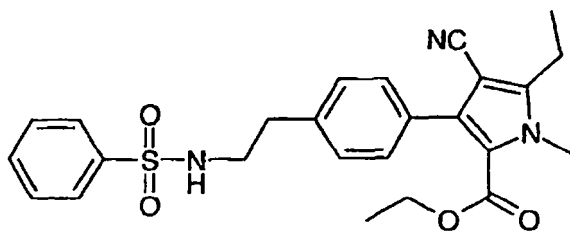


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (1010 mg, 3,05 mmol, preparado en la preparación 50), [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil-amida del ácido propano-2-sulfónico (1000 mg, 2,5 mmol, preparada en la preparación 62), y complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con cloruro de metileno (1:1) (204 mg, 0,25 mmol) y fluoruro de cesio (1,9 g, 12,5 mmol) para dar un rendimiento cuantitativo del producto correspondiente. Espectro de masas (EV+) = 472,1 (M+1).

### Ejemplo E-287

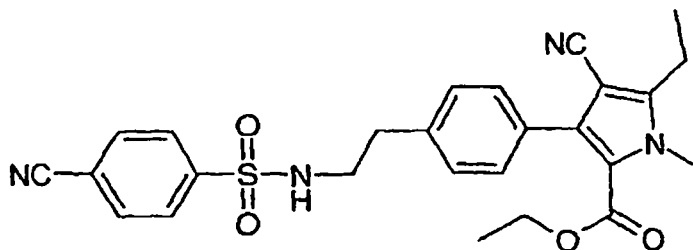
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-((fenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido fenil-2-sulfónico (392 mg, 1,0 mmol, preparada en la preparación 63) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (222 mg, 0,67 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (57 mg, 0,07 mmol), y fluoruro de cesio (501 mg, 3,3 mmol) para dar el producto deseado (cuantitativo). Espectro de masas (EV+) = 464,0 (M-1).

### Ejemplo E-288

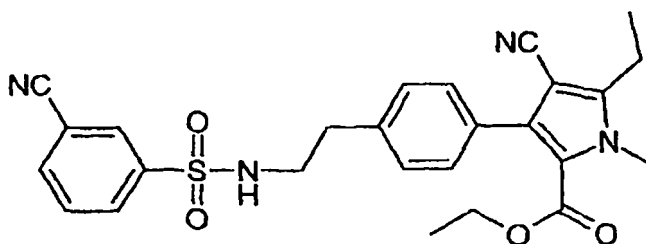
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(4-cianofenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(cianofenil)-2-sulfónico (495 mg, 1,2 mmol, preparada en la preparación 64) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (332 mg, 1,0 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (82 mg, 0,1 mmol), y fluoruro de cesio (760 mg, 5 mmol) para dar el producto deseado (275 mg, 56%). Espectro de masas (EV+) = 489,0 (M-1).

### Ejemplo E-289

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(3-cianofenil-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*

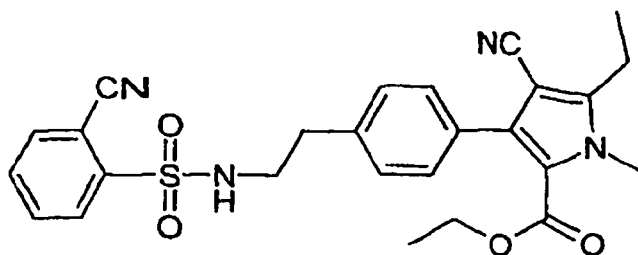


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3-(cianofenil)-2-sulfónico (500 mg, 1,2 mmol, preparada en la preparación 65) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (332 mg, 1,0 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (82 mg, 0,1 mmol), y fluoruro de cesio (760 mg, 5 mmol) para dar el producto deseado (220 mg, 45%). Espectro de masas (EV+) = 489,0 (M-1).

### Ejemplo E-290

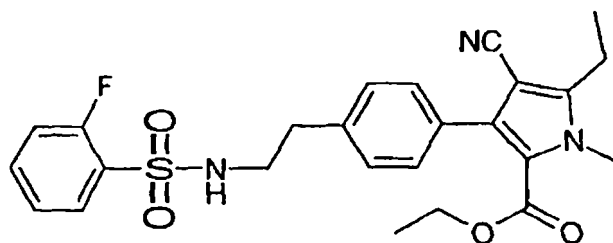
Preparación de etiléster del ácido 2-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-cianofenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-(cianofenil)-2-sulfónico (195 mg, 0,47 mmol, preparada en la preparación 66) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (78 mg, 0,24 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (75 mg, 0,09 mmol), y fluoruro de cesio (182 mg, 1,2 mmol) para dar el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. Espectro de masas (EV+) = 489,1 (M-1).

### Ejemplo E-291

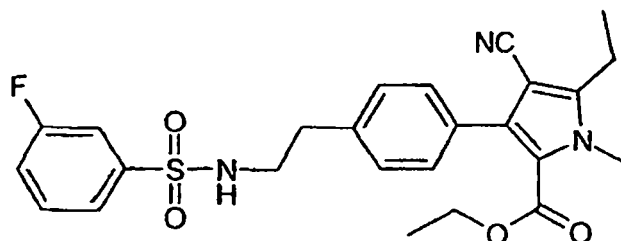
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-fluorofenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-(fluorofenil)-2-sulfónico (750 mg, 1,85 mmol, preparada en la preparación 67) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (307 mg, 0,92 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (75 mg, 0,09 mmol), y fluoruro de cesio (699 mg, 4,6 mmol) para dar el producto deseado (cuantitativo). Espectro de masas (EV+) = 482,0 (M-1).

### Ejemplo E-292

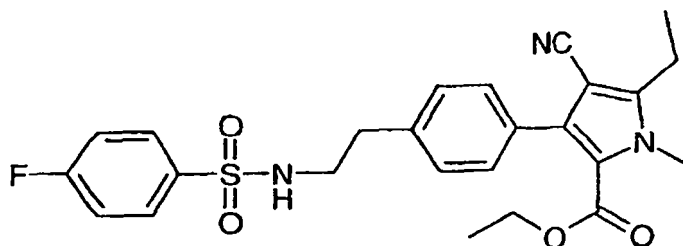
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(3-fluorofenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3-(fluorofenil)-2-sulfónico (750 mg, 1,85 mmol, preparada en la preparación 68) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (307 mg, 0,92 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (75 mg, 0,09 mmol), y fluoruro de cesio (699 mg, 4,6 mmol) para dar el producto deseado (414 mg, 93%). Espectro de masas (EV+) = 482,0 (M-1).

#### Ejemplo E-293

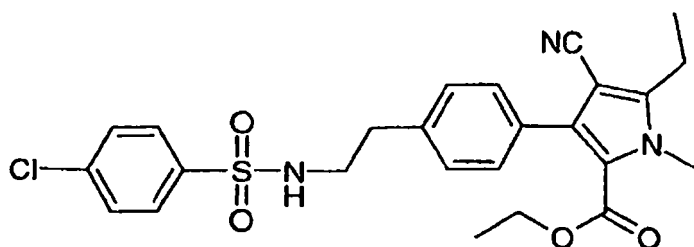
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(4-fluorofenil)-2-sulfonilamino-etil}-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(fluorofenil)-2-sulfónico (750 mg, 1,85 mmol, preparada en la preparación 69) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (307 mg, 0,92 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (75 mg, 0,09 mmol), y fluoruro de cesio (699 mg, 4,6 mmol) para dar el producto deseado (444 mg, 99%). Espectro de masas (EV+) = 482,0 (M-1).

#### Ejemplo E-294

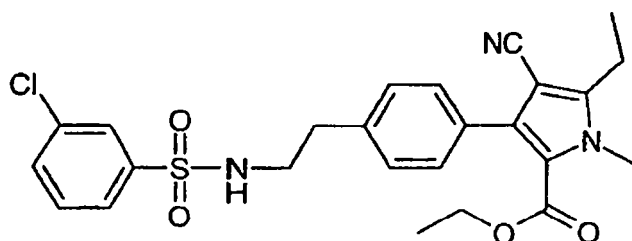
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(4-clorofenil)-2-sulfonilamino-etil}-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(clorofenil)-2-sulfónico (452 mg, 1,07 mmol, preparada en la preparación 70) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (237 mg, 0,71 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (57 mg, 0,07 mmol), y fluoruro de cesio (539 mg, 3,55 mmol) para dar el producto deseado (cuantitativo). Espectro de masas (EV+) = 497,98 (M-1).

#### Ejemplo E-295

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(3-clorofenil)-2-sulfonilamino-etil}-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxílico*

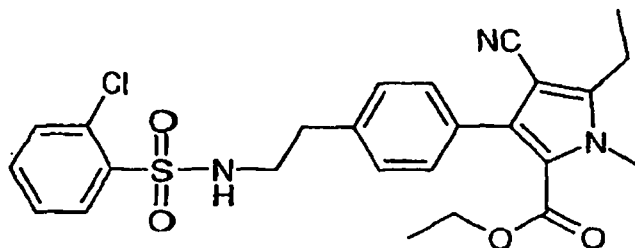


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3-(clorofenil)-2-sulfónico (385 mg, 0,91 mmol, preparada en la preparación 71) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (202 mg, 0,61 mmol, preparada en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con cloruro de metileno (1:1) (50 mg, 0,06 mmol), y fluoruro de cesio (463 mg, 3,0 mmol) para dar el producto deseado (320 mg, 71%). Espectro de masas (EV+) = 498,0 (M-1).

### Ejemplo E-296

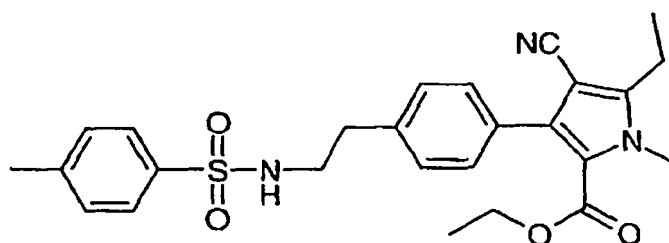
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-clorofenil)-2-sulfonilamino}-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-(clorofenil)-2-sulfónico (539 mg, 1,3 mmol, preparada en la preparación 72) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (289 mg, 0,87 mmol, preparada en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (71 mg, 0,09 mmol), y fluoruro de cesio (660 mg, 4,3 mmol) para dar el producto deseado (375 mg, 86%). Espectro de masas (EV+) = 498,0 (M-1).

### Ejemplo E-297

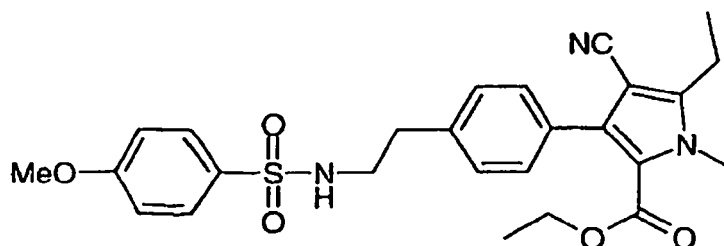
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-toluen-4-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-toluisulfónico (400 mg, 1,0 mmol preparada en la preparación 75) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (277 mg, 0,83 mmol, preparada en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (65 mg, 0,08 mmol), y fluoruro de cesio (630 mg, 4,1 mmol) para dar el producto deseado (cuantitativo). Espectro de masas (EV+) = 478,0 (M-1).

### Ejemplo E-298

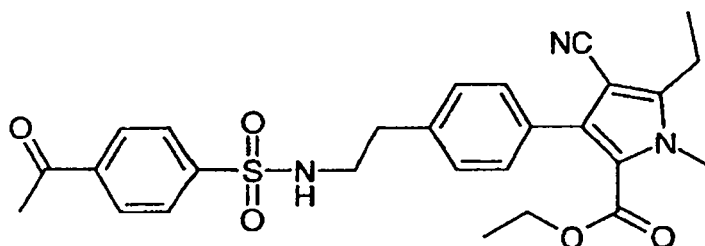
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-(4-metoxifenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-metoxifenil-sulfónico (375 mg, 0,9 mmol, preparada en la preparación 76) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (249 mg, 0,75 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (61 mg, 0,0 75 mmol), y fluoruro de cesio (570 mg, 3,75 mmol) para dar el producto deseado (cuantitativo). Espectro de masas (EV+) = 496,0 (M+1).

#### Ejemplo E-299

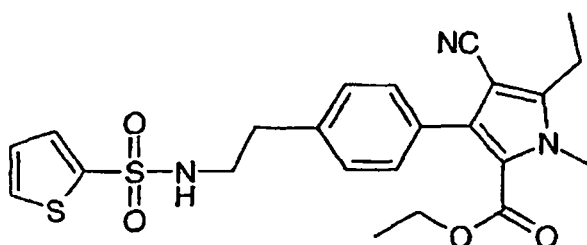
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-(4-acetofenil)-2-sulfonilamino)-etil}-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-(4-acetofenil)-2-sulfónico (314 g, 0,73 mol, preparada en la preparación 77) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (202 g, 0,61 mol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (50 mg, 0,61 mmol), y fluoruro de cesio (463 mg, 3,1 mmol) para dar el producto deseado (141 mg, 45%). Espectro de masas (EV+) = 506,5 (M-1).

#### Ejemplo E-300

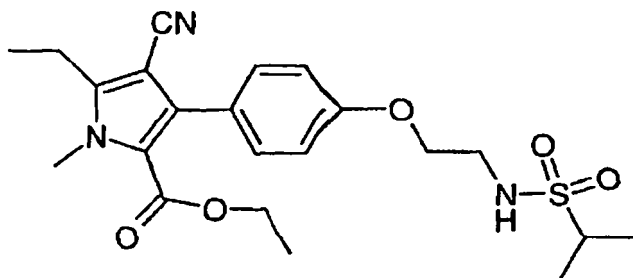
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-(2-(tiofil-2-sulfonilamino)-etil)-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-tiofil-sulfónico (400 mg, 1,0 mmol, preparada en la preparación 78) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (281 mg, 0,85 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (69 mg, 0,085 mmol), y fluoruro de cesio (645 mg, 4,25 mmol) para dar el producto deseado (321 mg, 80%). Espectro de masas (EV+) = 470,1 (M-1).

#### Ejemplo E-301

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxílico*

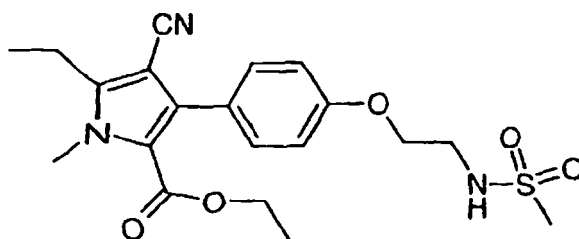


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (478 mg, 1,4 mmol, preparado en la preparación 50), N-[2-(bromo-fenoxi)-etil]-1-propanosulfonamida (385 mg, 1,2 mmol, preparada en la preparación 82), carbonato de sodio acuoso (3,0 ml, 6,0 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno] dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (30 mg, 0,04 mmol) para dar 533 mg (99%) del compuesto del título. Espectro de masas (EV+) = 446,1 (M-1).

### Ejemplo E-302

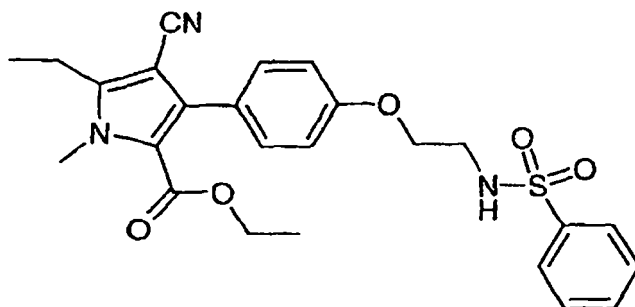
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(metano-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (398 mg, 1,2 mmol, preparado en la preparación 50), N-[2-(bromo-fenoxi)-etil]-metanosulfonamida (294 mg, 1 mmol, preparada de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 82 usando cloruro de metanosulfonilo), carbonato de sodio acuoso (2,5 ml, 5 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con cloruro de metileno (1:1) (0,024 g, 0,03 mmol) para dar un rendimiento cuantitativo del producto deseado. Espectro de masas (EV+) = 418,1 (M-1).

### Ejemplo E-303

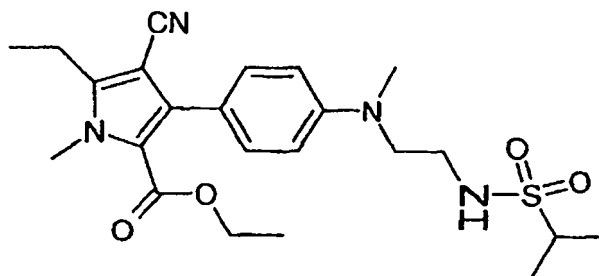
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(fenil-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (447 mg, 1,34 mmol, preparado en la preparación 50), N-[2-(bromo-fenoxi)-etil]-fenilsulfonamida (400 mg, 1,2 mmol, preparada de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 82 a partir de cloruro de fenilsulfonilo), carbonato de sodio acuoso (2,8 ml, 5,6 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (27 mg, 0,033 mmol) para dar el producto deseado. Espectro de masas (EV+) = 480,1 (M-1).

## Ejemplo E-304

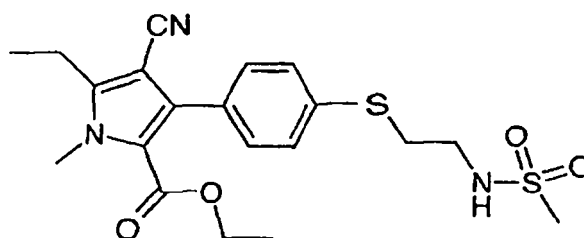
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4-[metil-[2-(propan-2-sulfonilamino)-etil]-amino]-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (817 mg, 2-4 mmol, preparado en la preparación 50), {2-[(4-bromo-fenil)-metil-amino]-etil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (550 mg, 1,6 mmol, preparada en la preparación 81), carbonato de sodio acuoso (4,0 ml, 8,0 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (39 mg, 0,05 mmol) para dar 404 mg (55%) del compuesto del título. Espectro de masas (EV+) = 461,1 (M+1).

## Ejemplo E-305

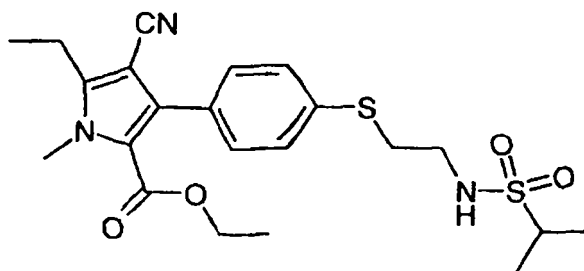
Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(metano-2-sulfonilamino)-etil sulfanil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (398 mg, 1,2 mmol, preparado en la preparación 50), N-[2-(bromo-fenil sulfanil)-etil]-metanosulfonamida (294 mg, 1,0 mmol, preparada en la preparación 79), carbonato de sodio acuoso (2,5 ml, 5 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,024 g, 0,03 mmol) para dar 425 mg (80%) del producto deseado. Espectro de masas (EV+) = 434,0 (M-1).

## Ejemplo E-306

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(metano-2-sulfonilamino)-etil sulfanil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

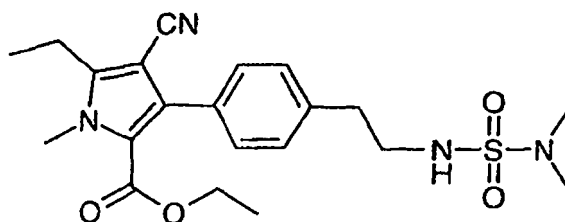


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-281, usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (498 mg, 1,5 mmol, preparado en la preparación 50), N-[2-(bromo-fenil sulfanil)-etil]-metanosulfonamida (338,3 mg, 1,0 mmol, preparada en la preparación 80), carbonato de sodio acuoso (2,5 ml, 5 mmol, 2N), y complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno] dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,025 g, 0,03 mmol) para dar un rendimiento cuantitativo del producto deseado. Espectro de masas (EV+) = 464,2 (M+1).

### Ejemplo E-307

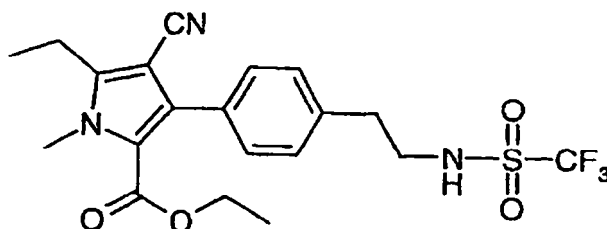
*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-N,N-dimetilamino-2-sulfonilamino]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido N,N-dimetilamina-2-sulfónico (530 mg, 1,5 mmol, preparada en la preparación 73) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (415 mg, 1,25 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,102 g, 0,12 mmol), y fluoruro de cesio (950 mg, 6,25 mmol) para dar 230 mg (42%) del compuesto del título.

### Ejemplo E-308

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-N,N-dimetilamino-2-sulfonilamino]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-282, usando {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido trifluorometano-2-sulfónico (690 mg, 1,8 mmol, preparada en la preparación 74) y etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (465 mg, 1,4 mmol, preparado en la preparación 38), complejo [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con cloruro de metileno (1:1) (0,114 g, 0,14 mmol), y fluoruro de cesio (1069 mg, 7 mmol) para dar 313 mg (49%) del compuesto del título. Espectro de masas (EV+) = 358,0 (M+1).

### Procedimiento TI

Esquema VI: Añadir hidróxido de litio (0,072 g, 3,0 mmol) al éster (1,0 mmol, Fórmula II) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O y calentar hasta 60°C con agitación. Tras 3 horas enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y verter en HCl 1N. Extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Recristalizar el residuo a partir de hexanos:acetato de etilo para proporcionar el compuesto de Fórmula Ia correspondiente. Espectro de masas (m/e): 323,3 (M+1).

## Procedimiento TII

Esquema VIa: Añadir hidróxido de litio (1,45 mmol) al éster (0,291 mmol, Fórmula IIh) en THF (2,0 ml) y H<sub>2</sub>O (1,0 ml). Añadir 1,0 ml de metanol, etanol, n-propanol o n-butanol. Agitar a temperatura ambiente. Tras 16 horas enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar en vacío. Diluir el residuo en agua (20 ml), lavar con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Tratar la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 3-4. Extraer con cloruro de metileno y Et<sub>2</sub>O. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de Fórmula Ib.

## Procedimiento TIII

Esquema VI: Combinar el éster (0,178 mmol, Fórmula II) con NaOH 1N (1 mmol) en metanol en un matraz y calentar la mezcla de reacción hasta 65°C. Tras 1 hora, enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación enfriar en baño de hielo y añadir HCl 0,2N (0,8 mmol) para neutralizar la base (pH 7). Filtrar la reacción para proporcionar el ácido de Fórmula Ia correspondiente.

## Procedimiento TIV

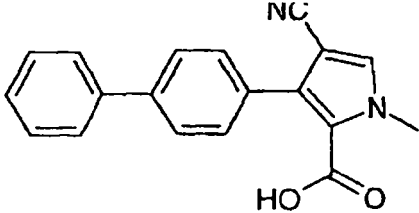
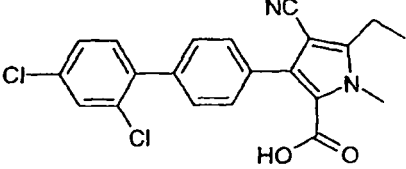
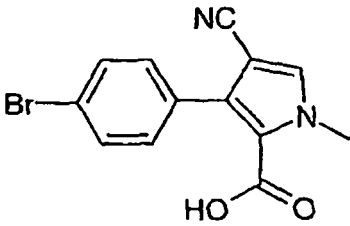
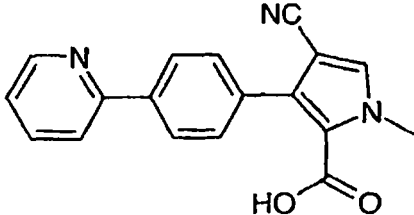
Añadir hidróxido de litio (1,45 mmol) al éster (0,291 mmol, Fórmula II) en una mezcla 2:1:1 de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (4,0 ml) y calentar hasta 60°C con agitación. Tras 3 horas enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar en vacío. Diluir el residuo en agua (20 ml), lavar con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Tratar la fase acuosa con HCl 1N hasta pH 4-5. Extraer con cloruro de metileno y Et<sub>2</sub>O. Combinar las fases orgánicas y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar ácido de Fórmula Ia correspondiente.

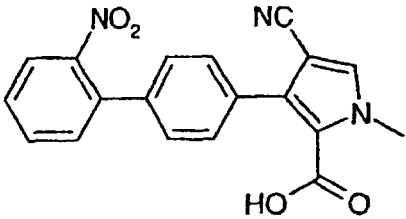
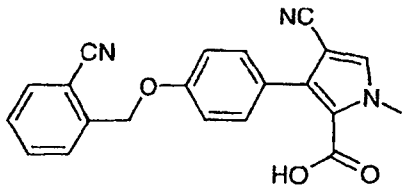
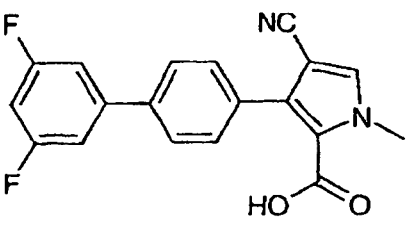
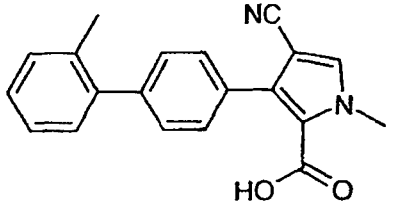
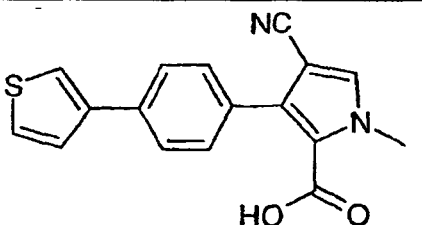
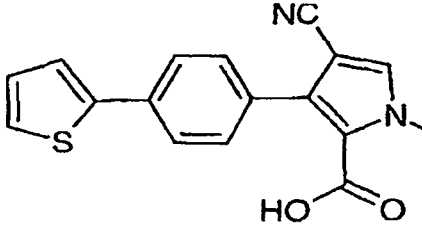
Preparar los siguientes ácidos carboxílicos que se presentan en la Tabla A-1 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TI.

(Tabla pasa a página siguiente)

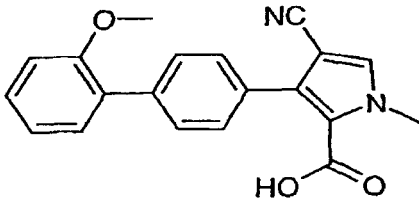
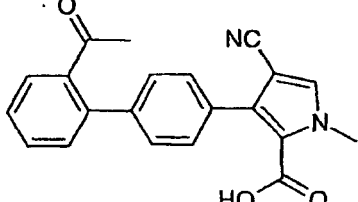
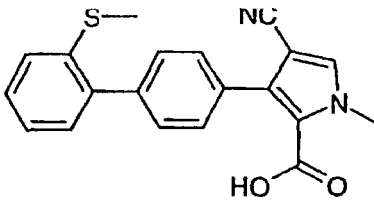
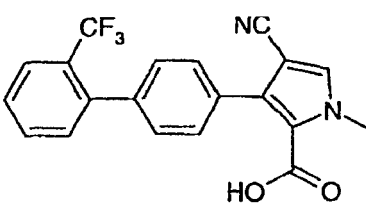
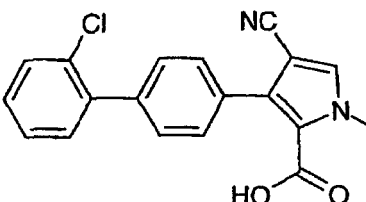
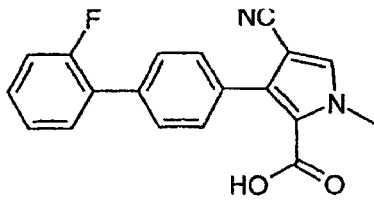
# ES 2 324 044 T3

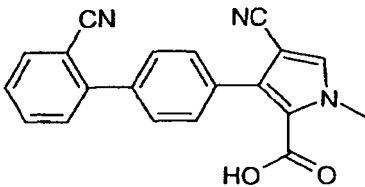
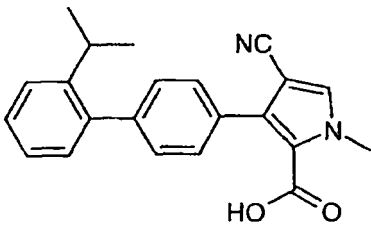
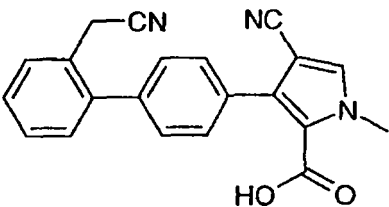
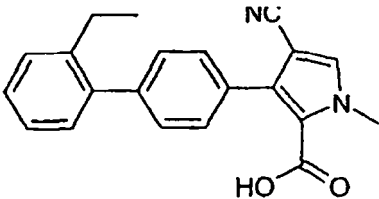
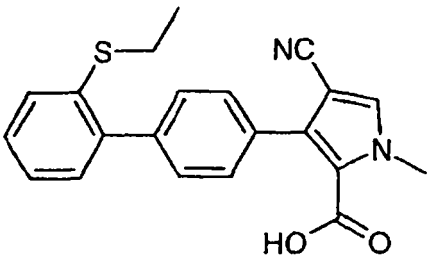
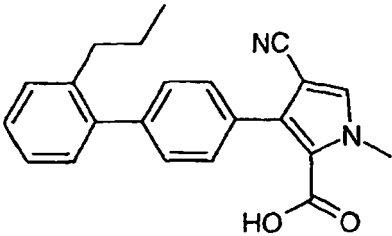
TABLA A-1

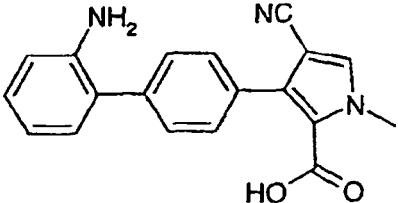
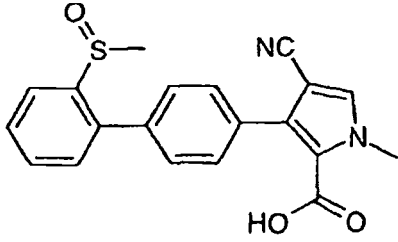
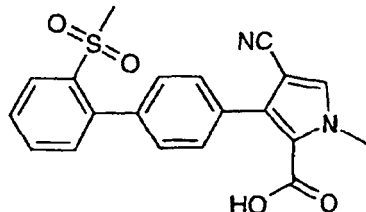
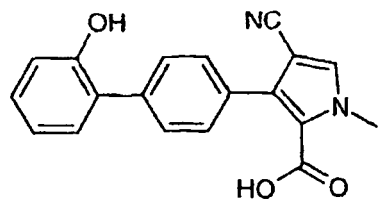
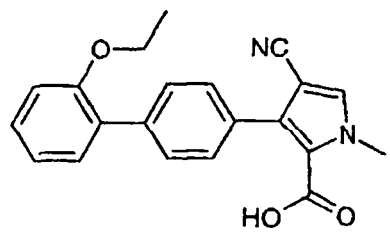
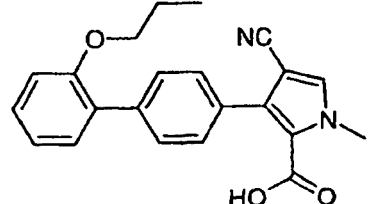
| Ej. | Estructura                                                                          | Datos                                                                                                                                                                                                                 | M.P.        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| A-1 |    | espectro de masas<br>(m/e): 303,1 (M+1);<br>análisis para C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :<br>calculado:<br>C, 75,48; H, 4,67; N, 9,27; hallado: C, 75,48; H, 4,77; N, 9,18.           | E-1         |
| A-2 |    | espectro de masas<br>(EV-): 297,0 (M-1);<br>análisis para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : calculado: C, 63,17; H, 4,04; N, 7,02; hallado: C, 63,30; H, 4,20; N, 6,82. | E-283       |
| A-3 |  | espectro de masas<br>(m/e): 307,1 (M+1);<br>análisis para C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :<br>calculado: C, 51,17; H, 2,97; N, 9,18; hallado: C, 51,05; H, 2,93; N, 8,98.            | E-3a o E-3b |
| A-4 |  | espectro de masas<br>(m/e): 304,2 (M+1).                                                                                                                                                                              | E-4         |

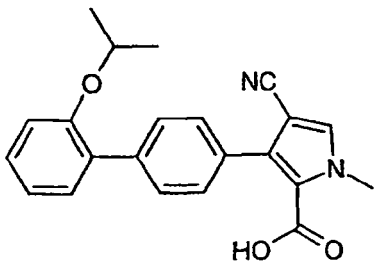
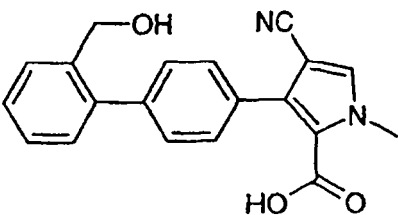
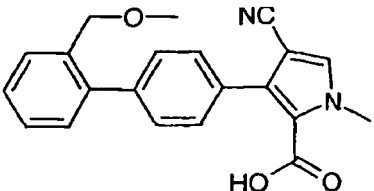
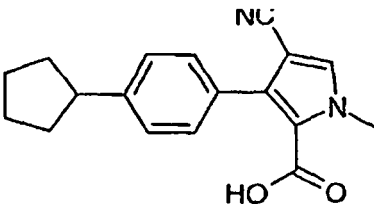
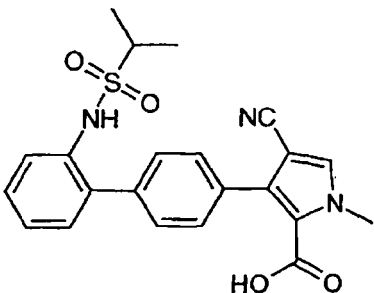
|                                                                           |      |                                                                                     |                                          |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|
| 5<br>10<br>15<br>20<br>25<br>30<br>35<br>40<br>45<br>50<br>55<br>60<br>65 | A-6  |    | espectro de masas<br>(m/e): 359,2 (M+1). | E-9  |
|                                                                           | A-7  |    | espectro de masas<br>(m/e): 356,1 (M-1). | E-12 |
|                                                                           | A-8  |    | espectro de masas<br>(m/e): 337,1 (M-1). | E-13 |
|                                                                           | A-9  |  | espectro de masas<br>(m/e): 315,1 (M-1). | E-14 |
|                                                                           | A-10 |  | espectro de masas<br>(m/e): 309,1 (M+1). | E-15 |
|                                                                           | A-11 |  | espectro de masas<br>(m/e): 309,1 (M+1). | E-16 |

ES 2 324 044 T3

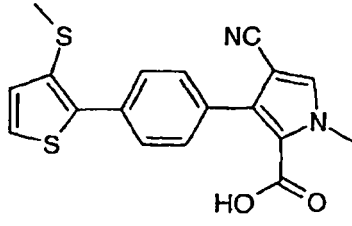
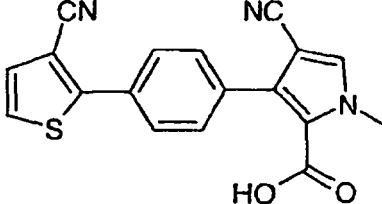
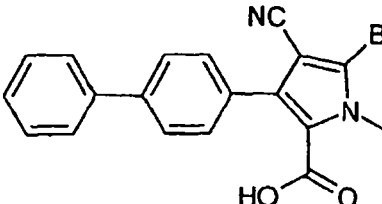
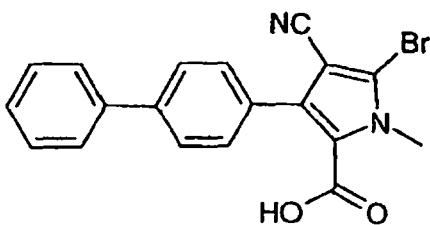
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                         |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A-12 |    | espectro de masas<br>(m/e)-: 331,2 (M-1).                                                                                                                                                                               | E-17 |
| A-13 |    | espectro de masas<br>(m/e): 343,1 (M-1).                                                                                                                                                                                | E-18 |
| A-14 |    | espectro de masas<br>(m/e): 349,1 (M+1).                                                                                                                                                                                | E-19 |
| A-15 |   | espectro de masas<br>(m/e): 369,1 (M-1).                                                                                                                                                                                | E-20 |
| A-16 |  | espectro de masas<br>(m/e): 335,1 (M-1);<br>análisis para<br>C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :<br>calculado: C, 67,76; H,<br>3,89; N, 8,32; hallado:<br>C, 67,4 O; H, 3,97; N,<br>7,97. | E-21 |
| A-17 |  | espectro de masas<br>(m/e): 321,1 (M+1).                                                                                                                                                                                | E-22 |

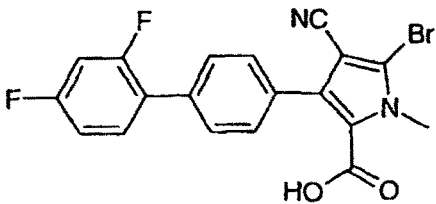
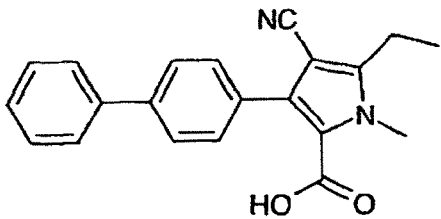
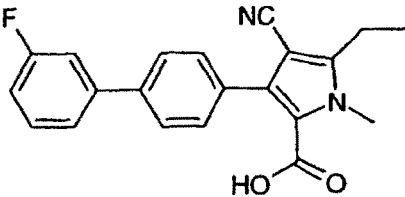
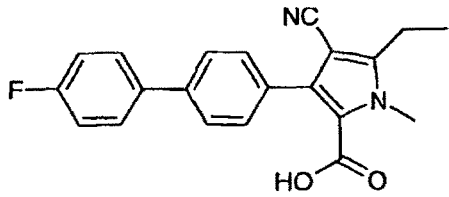
|      |                                                                                     |                                          |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|
| A-18 |    | espectro de masas<br>(m/e): 326,1 (M-1). | E-30 |
| A-19 |    | espectro de masas<br>(m/e): 345,1 (M+1). | E-31 |
| A-20 |   | espectro de masas<br>(m/e): 340,1 (M-1). | E-32 |
| A-21 |  | espectro de masas<br>(m/e): 329,1 (M-1). | E-33 |
| A-22 |  | espectro de masas<br>(m/e): 363,2 (M+1). | E-34 |
| A-23 |  | espectro de masas<br>(m/e): 345,2 (M+1). | E-35 |

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A-24 |    | espectro de masas<br>(m/e): 318,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-46 |
| A-25 |    | espectro de masas<br>(m/e): 365,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-47 |
| A-26 |   | espectro de masas<br>(m/e): 379,1 (M-1).                                                                                                                                                                          | E-48 |
| A-27 |  | espectro de masas<br>(m/e): 317,1 (M-1).                                                                                                                                                                          | E-49 |
| A-28 |  | espectro de masas<br>(m/e): 347,1 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : calculado:<br>C, 72,81; H, 5,24; N,<br>8,09; hallado: C, 72,66;<br>H, 5,46; N, 7,71. | E-50 |
| A-29 |  | espectro de masas<br>(m/e): 361,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-51 |

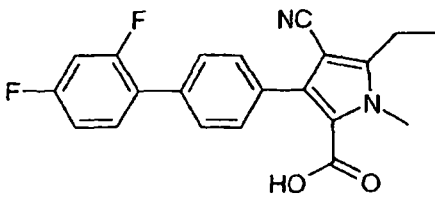
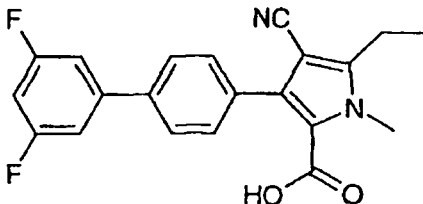
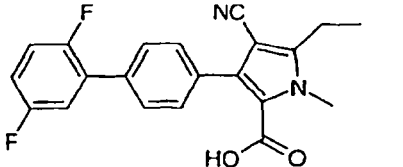
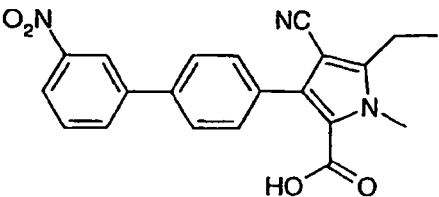
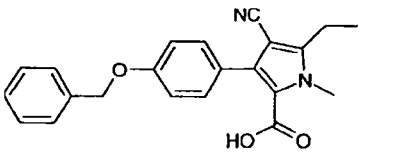
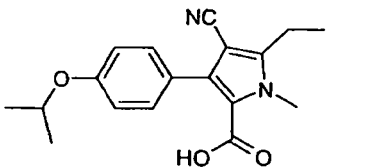
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A-30 |    | espectro de masas<br>(m/e): 361,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{20}N_2O_3$ : calculado:<br>C, 73,32; H, 5,59; N,<br>7,77; hallado: C, 74,72;<br>H, 5,41; N, 7,50. | E-52 |
| A-31 |    | espectro de masas<br>(m/e): 331,1 (M-1).                                                                                                                                 | E-53 |
| A-32 |   | espectro de masas<br>(m/e): 345,1 (M-1).                                                                                                                                 | E-54 |
| A-33 |  | espectro de masas<br>(m/e): 295,2 (M+1).                                                                                                                                 | E-55 |
| A-34 |  | espectro de masas<br>(m/e): 422,1 (M-1).                                                                                                                                 | E-57 |

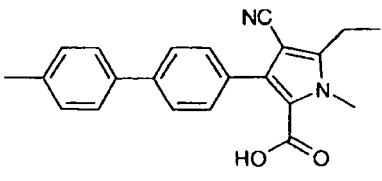
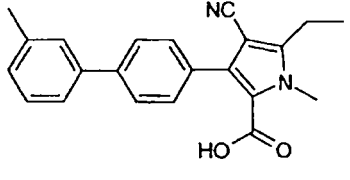
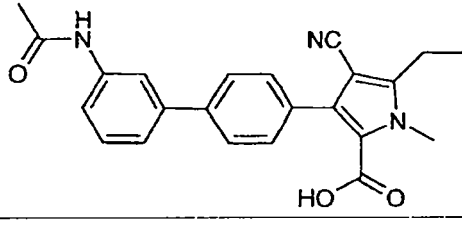
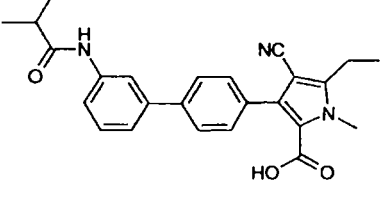
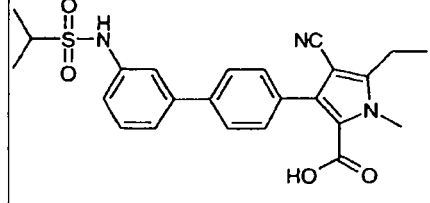
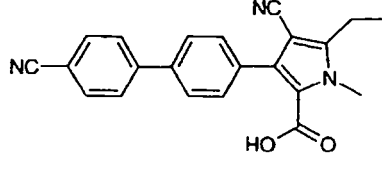
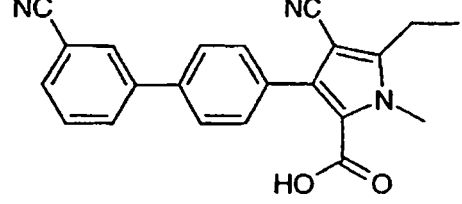
ES 2 324 044 T3

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                           |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A-35 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 353,0 (M-1);<br/>análisis para<br/><math>C_{18}H_{14}N_2O_2S_2</math>:<br/>calculado: C, 60,99; H,<br/>3,98; N, 7,90; hallado:<br/>C, 60,96; H, 4,03; N,<br/>7,70.</p>    | E-58 |
| A-36 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 332,0 (M-1);</p>                                                                                                                                                          | E-56 |
| A-37 |   | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 383,1 (M+1).</p>                                                                                                                                                          | E-59 |
| A-38 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 417,1 (M+1);<br/>análisis para<br/><math>C_{19}H_{11}BrF_2N_2O_2</math>:<br/>calculado: C, 54,70; H,<br/>2,66; N, 96,71; hallado:<br/>C, 54,62; H, 2,86; N,<br/>6,68.</p> | E-64 |

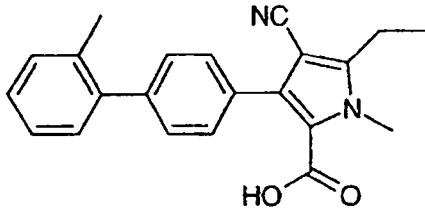
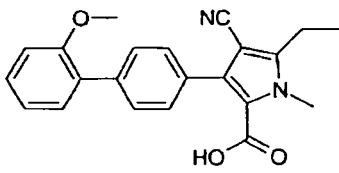
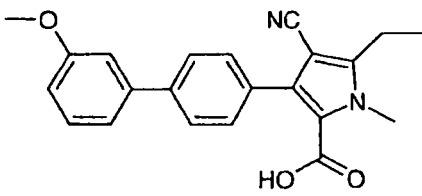
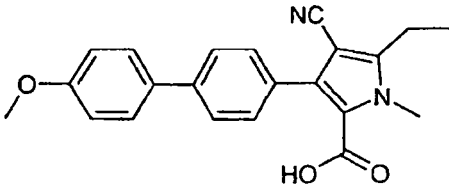
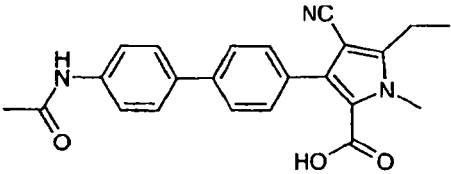
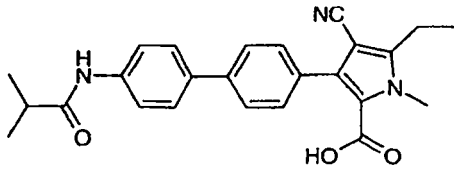
|                                                              |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>A-39a (véase también el ejemplo A-39b a continuación)</p> |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 331,2 (M+1).</p>                                                                                                                                                                    | <p>E-71</p> |
| <p>A-40</p>                                                  |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 347,3 (M-1);<br/>análisis para<br/>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 72,40; H, 4,92; N, 8,04;<br/>hallado: C, 72,21; H, 4,89; N, 8,01.</p> | <p>E-72</p> |
| <p>A-41</p>                                                  |   | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 347,3 (M-1);<br/>análisis para<br/>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 72,40; H, 4,92; N, 8,04;<br/>hallado: C, 72,77; H, 5,10; N, 7,66.</p> | <p>E-73</p> |
| <p>A-42</p>                                                  |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 347,3 (M-1);<br/>análisis para<br/>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 72,40; H, 4,92; N, 8,04;<br/>hallado: C, 72,28; H, 5,02; N, 7,73.</p> | <p>E-74</p> |

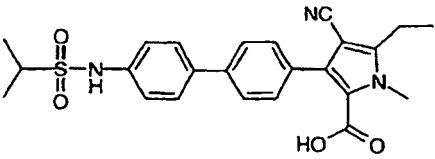
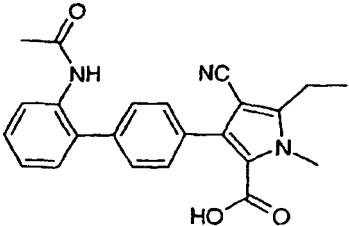
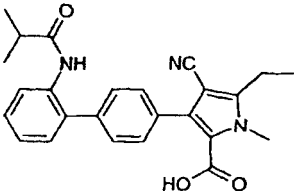
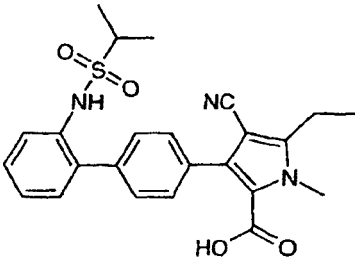
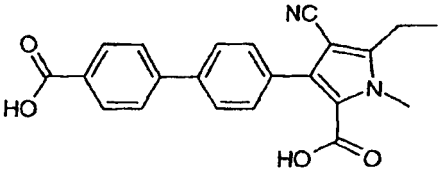
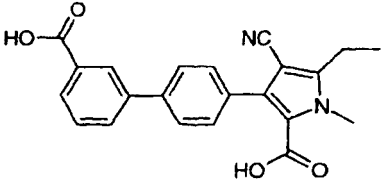
ES 2 324 044 T3

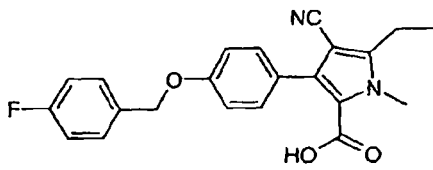
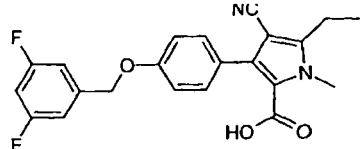
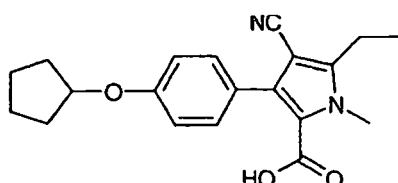
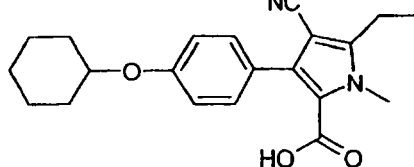
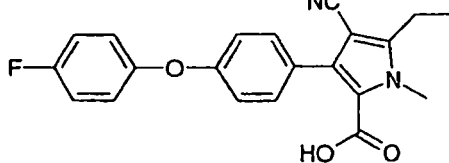
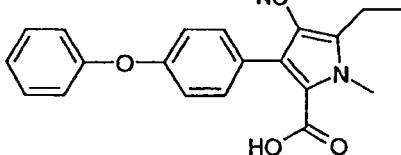
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A-43 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 367,3 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:<br/>calculado: C, 68,85; H,<br/>4,40; N, 7,65; hallado:<br/>C, 68,86; H, 4,23; N,<br/>7,59.</p> | E-75             |
| A-44 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 365,1 (M-1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-76             |
| A-45 |   | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 367,4 (M+1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-77             |
| A-46 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 374,3 (M-1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-79             |
| A-47 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 361,3 (M+1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-80a o<br>E-80b |
| A-48 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 313,2 (M+1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-82             |

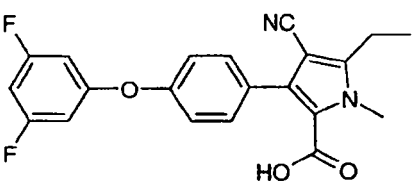
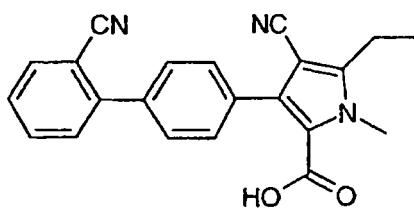
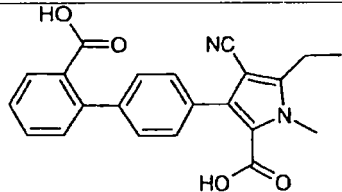
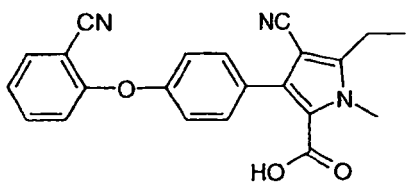
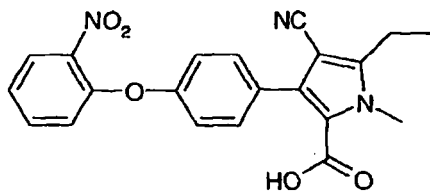
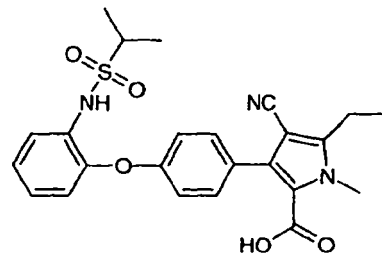
|            |                                                                                     |                                          |       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| 5<br>A-49  |    | espectro de masas<br>(m/e): 343,2 (M-1). | E-99  |
| 10<br>A-50 |    | espectro de masas<br>(m/e): 345,2 (M+1). | E-100 |
| 20<br>A-51 |    | espectro de masas<br>(m/e): 388,2 (M+1). | E-125 |
| 30<br>A-52 |   | espectro de masas<br>(m/e): 416,2 (M+1). | E-126 |
| 40<br>A-53 |  | espectro de masas<br>(m/e): 450,2 (M-1). | E-131 |
| 50<br>A-54 |  | espectro de masas<br>(m/e): 356,1 (M+1). | E-101 |
| 60<br>A-55 |  | espectro de masas<br>(m/e): 354,2 (M-1). | E-102 |

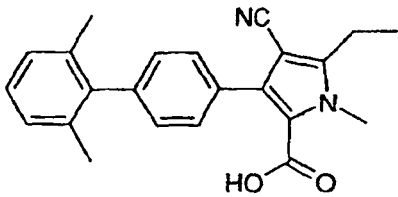
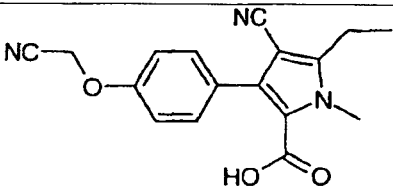
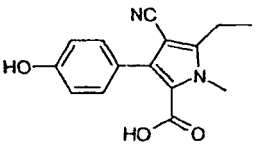
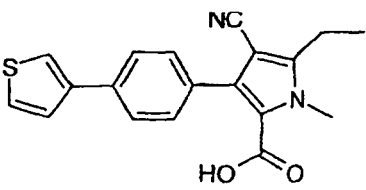
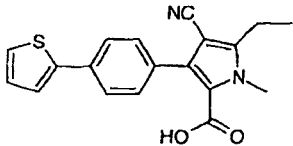
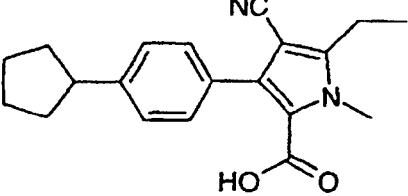
ES 2 324 044 T3

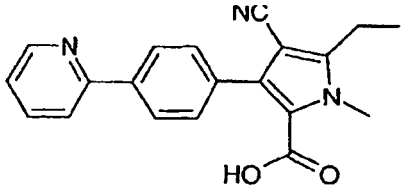
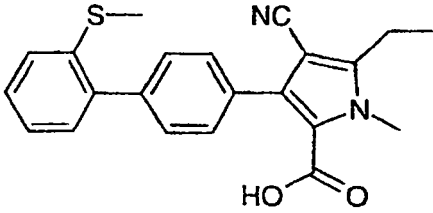
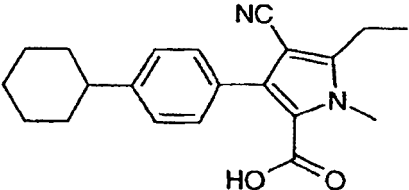
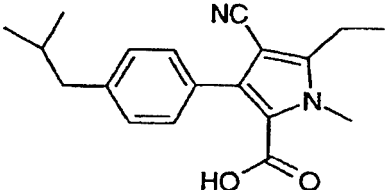
|      |                                                                                     |                                          |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-56 |    | espectro de masas<br>(m/e): 345,2 (M+1). | E-103 |
| A-57 |    | espectro de masas<br>(m/e): 361,2 (M+1). | E-104 |
| A-58 |    | espectro de masas<br>(m/e): 361,2 (M+1). | E-105 |
| A-59 |  | espectro de masas<br>(m/e): 361,2 (M+1). | E-106 |
| A-60 |  | espectro de masas<br>(m/e): 388,1 (M+1). | E-127 |
| A-61 |  | espectro de masas<br>(m/e): 416,1 (M+1). | E-128 |

|      |                                                                                     |                                          |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-62 |    | espectro de masas<br>(m/e): 452,1 (M+1). | E-132 |
| A-63 |    | espectro de masas<br>(m/e): 388,2 (M+1). | E-129 |
| A-64 |    | espectro de masas<br>(m/e): 416,2 (M+1). | E-130 |
| A-65 |  | espectro de masas<br>(m/e): 450,1 (M-1). | E-133 |
| A-66 |  | espectro de masas<br>(m/e): 375,1 (M+1). | E-108 |
| A-67 |  | espectro de masas<br>(m/e): 375,0 (M+1). | E-109 |

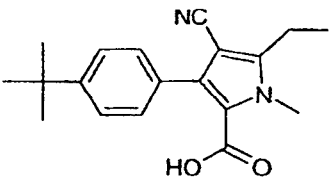
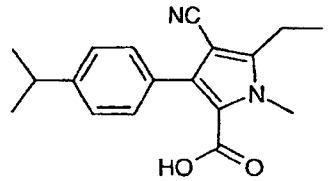
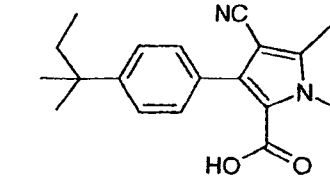
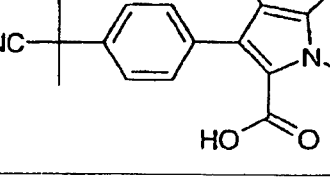
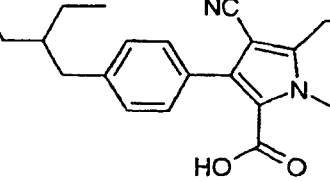
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A-68 |    | espectro de masas<br>(m/e): 379,1 (M+1).                                                                                                                                                                                   | E-83 |
| A-69 |    | espectro de masas<br>(m/e): 397,2 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :<br>calculado: C, 66,66; H, 4,58; N, 7,07; hallado: C, 66,30; H, 4,57; N, 7,02. | E-84 |
| A-70 |   | espectro de masas<br>(m/e): 339,2 (M+1).                                                                                                                                                                                   | E-85 |
| A-71 |  |                                                                                                                                                                                                                            | E-86 |
| A-72 |  | espectro de masas<br>(m/e): 365,2 (M+1).                                                                                                                                                                                   | E-91 |
| A-73 |  | espectro de masas<br>(m/e): 347,3 (M+1).                                                                                                                                                                                   | E-90 |

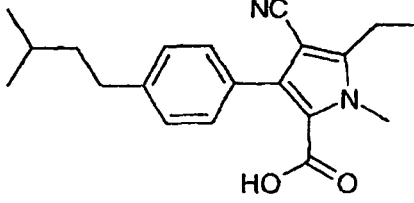
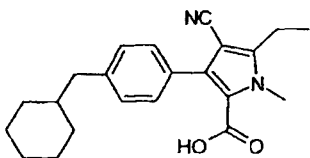
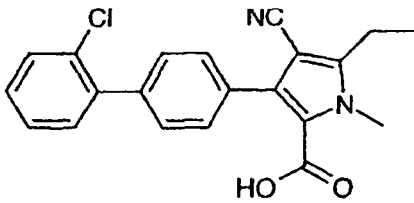
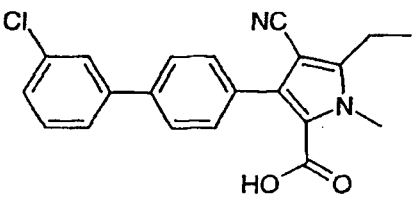
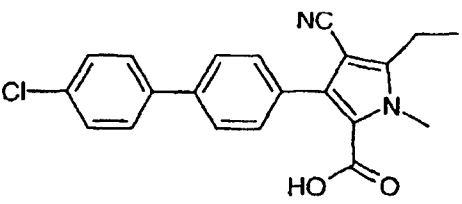
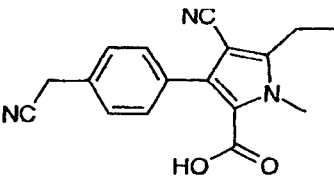
|    |                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                               |                 |
|----|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5  | A-74                                      |    | espectro de masas<br>(m/e): 383,2 (M+1).                                                                                                                                      | E-92            |
| 10 | A-75a (véase también A-75b y A-75c infra) |    | espectro de masas<br>(m/e): 354,2 (M-1).                                                                                                                                      | E-121a o E-121b |
| 20 | A-76                                      |    | espectro de masas<br>(m/e): 373,1 (M-1).                                                                                                                                      | E-122           |
| 30 | A-77                                      |   | espectro de masas<br>(m/e): 370,2 (M-1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{17}N_3O_3$ : calculado:<br>C, 71,15; H, 4,61; N,<br>11,31; hallado: C,<br>71,25; H, 4,66; N,<br>11,62. | E-93            |
| 45 | A-78                                      |  | espectro de masas<br>(m/e): 390,2 (M-1).                                                                                                                                      | E-94            |
| 55 | A-79                                      |  | espectro de masas<br>(m/e): 466,1 (M-1).                                                                                                                                      | E-96            |

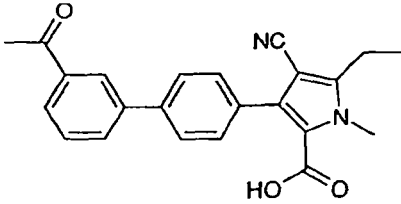
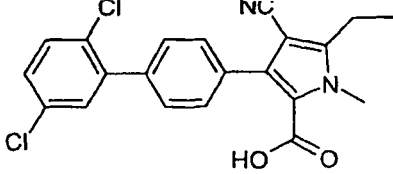
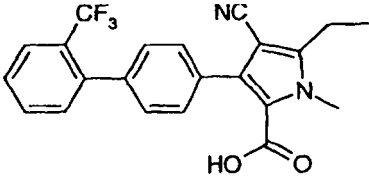
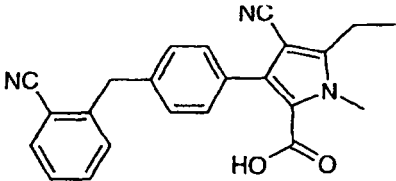
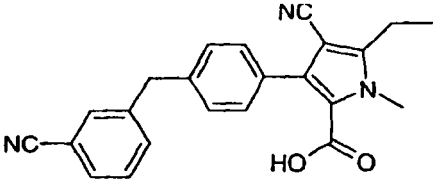
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-80 |    | espectro de masas<br>(m/e): 359,2 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : calculado:<br>C, 77,07; H, 6,19; N,<br>7,82; hallado: C, 76,88;<br>H, 6,22; N, 7,76. | E-78  |
| A-81 |    | espectro de masas<br>(m/e): 307,2 (M-1).                                                                                                                                                                          | E-87  |
| A-82 |    | espectro de masas<br>(m/e): 269,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-81  |
| A-83 |  | espectro de masas<br>(m/e): 337,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-110 |
| A-84 |  | espectro de masas<br>(m/e): 337,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-111 |
| A-85 |  | espectro de masas<br>(m/e): 323,2 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-134 |

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-86 |    | espectro de masas<br>(m/e): 332,3 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : calculado:<br>C, 72,49; H, 5,17; N,<br>12,68; hallado: C,<br>72,13; H, 5,02; N,<br>12,48. | E-135 |
| A-87 |    | espectro de masas<br>(m/e): 377,3 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S:<br>calculado: C, 70,19; H,<br>5,35; N, 7,44; hallado:<br>C, 70,15; H, 5,42; N,<br>7,10.  | E-112 |
| A-88 |  | espectro de masas<br>(m/e): 337,3 (M+1).                                                                                                                                                                               | E-136 |
| A-89 |  | espectro de masas<br>(m/e): 311,3 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : calculado:<br>C, 73,52; H, 7,14; N,<br>9,03; hallado: C, 73,15;<br>H, 7,12; N, 8,80.      | E-137 |

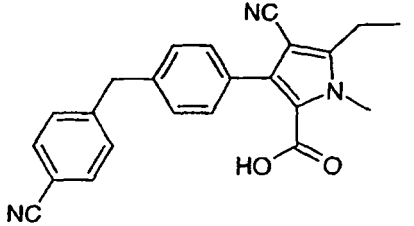
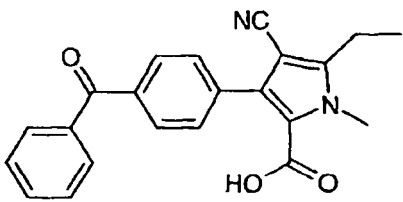
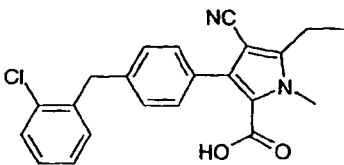
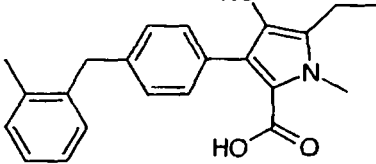
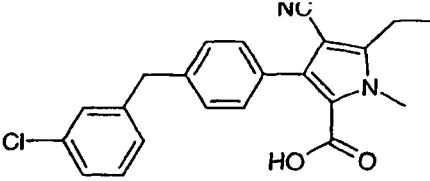
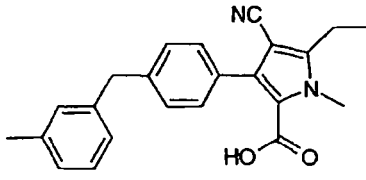
ES 2 324 044 T3

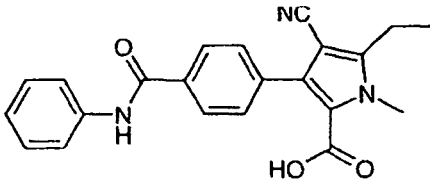
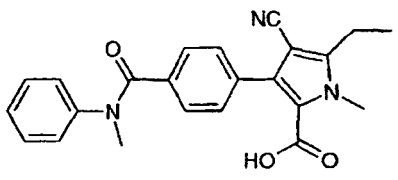
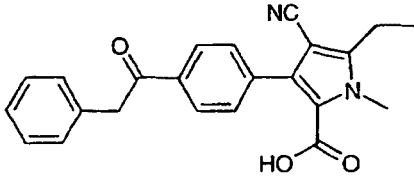
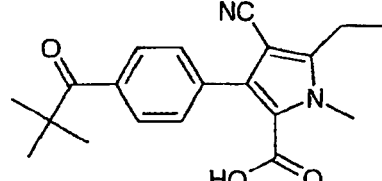
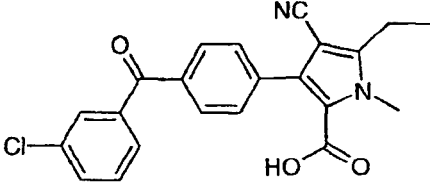
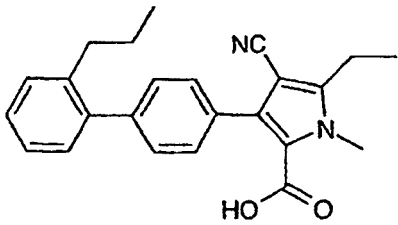
|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-90 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 311,3 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 73,52; H, 7,14; N,<br/>9,03; hallado: C, 73,35;<br/>H, 7,02; N, 8,98.</p> | E-148 |
| A-91 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 297,2 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 72,95; H, 6,80; N,<br/>9,45; hallado: C, 72,74;<br/>H, 6,62; N, 9,25.</p> | E-149 |
| A-92 |  |                                                                                                                                                                                                                        | E-150 |
| A-93 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 322,3 (M+1).</p>                                                                                                                                                                       | E-154 |
| A-94 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 339,3 (M+1).</p>                                                                                                                                                                       | E-138 |

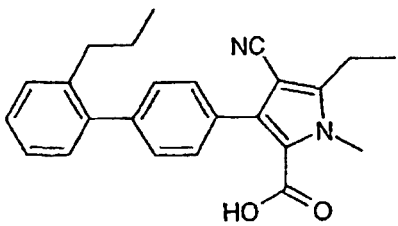
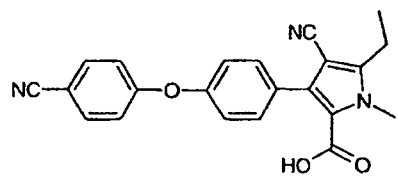
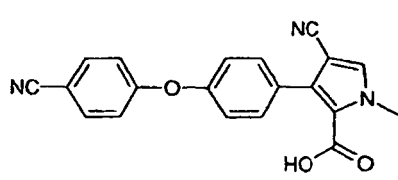
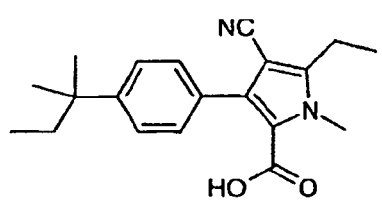
|                                 |       |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |       |
|---------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5<br>10<br>15<br>20<br>25<br>30 | A-95  |    | espectro de masas<br>(m/e): 325,3 (M+1).                                                                                                                             | E-139 |
| 35<br>40                        | A-96  |    | espectro de masas<br>(m/e): 351,3 (M+1).                                                                                                                             | E-140 |
| 45<br>50<br>55<br>60            | A-97  |   | espectro de masas<br>(m/e): 363,1 (M-1);<br>análisis para<br>$C_{21}H_{17}ClN_2O_2$ : calculado:<br>C, 69,14; H, 4,70; N, 7,68; hallado: C, 68,74; H, 4,77; N, 7,56. | E-113 |
|                                 | A-98  |  | espectro de masas<br>(m/e): 363,1 (M-1).                                                                                                                             | E-114 |
|                                 | A-99  |  | espectro de masas<br>(m/e): 365,2 (M+1).                                                                                                                             | E-115 |
|                                 | A-100 |  | espectro de masas<br>(m/e): 294,0 (M+1).                                                                                                                             | E-151 |

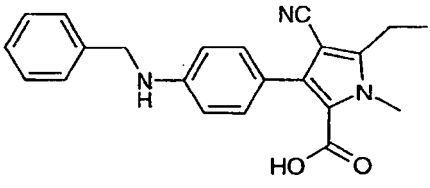
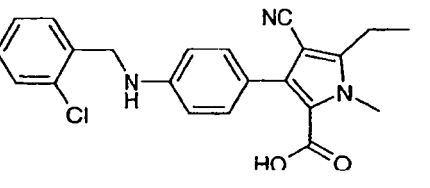
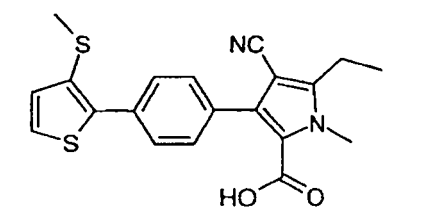
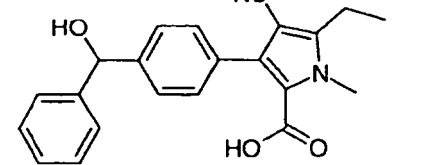
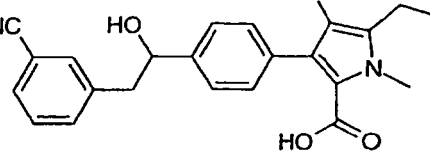
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-101 |    | espectro de masas<br>(m/e): 373,0 (M+1).                                                                                                                                        | E-116 |
| A-102 |    | espectro de masas<br>(m/e): 400,9 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_2$ :<br>calculado: C, 63,17; H,<br>4,04; N, 7,02; hallado:<br>C, 63,26; H, 4,26; N,<br>6,84. | E-117 |
| A-103 |  | espectro de masas<br>(m/e): 399,0 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{17}F_3N_2O_2$ :<br>calculado: C, 66,33; H,<br>4,30; N, 7,03; hallado:<br>C, 66,12; H, 4,55; N,<br>6,84.  | E-118 |
| A-104 |  | espectro de masas<br>(m/e): 368,1 (M-1).                                                                                                                                        | E-141 |
| A-105 |  | espectro de masas<br>(m/e): 368,3 (M-1).                                                                                                                                        | E-142 |

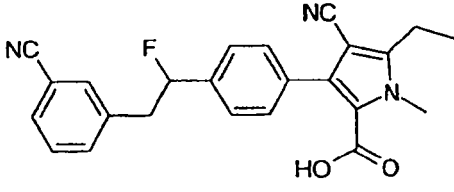
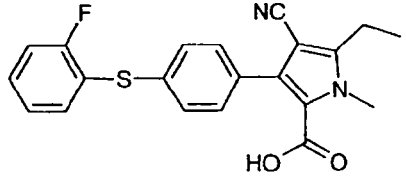
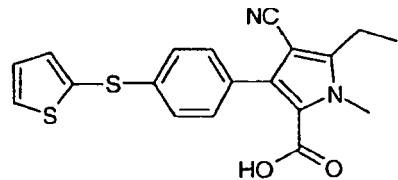
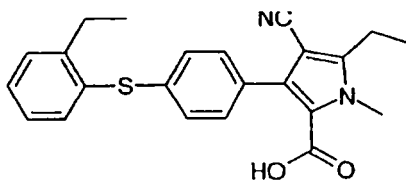
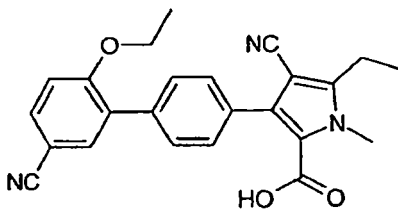
ES 2 324 044 T3

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-106 |    | espectro de masas<br>(m/e): 370,1 (M+1).                                                                                                                                                                         | E-143 |
| A-107 |    | espectro de masas<br>(m/e): 359,3 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : calculado:<br>C, 73,73; H, 5,06; N,<br>7,82; hallado: C,73,72;<br>H, 5,28; N, 7,71. | E-158 |
| A-108 |   | espectro de masas<br>(m/e): 377,1 (M-1).                                                                                                                                                                         | E-144 |
| A-109 |  | espectro de masas<br>(m/e): 359,0 (M+1).                                                                                                                                                                         | E-145 |
| A-110 |  | espectro de masas<br>(m/e): 379,2 (M+1).                                                                                                                                                                         | E-146 |
| A-111 |  | espectro de masas<br>(m/e): 359,3 (M+1).                                                                                                                                                                         | E-147 |

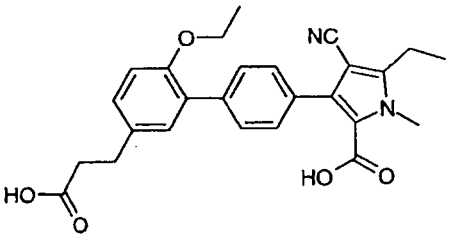
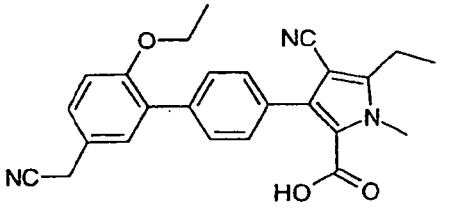
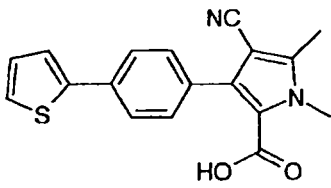
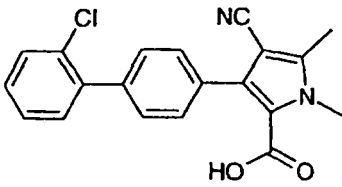
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-112 |    | espectro de masas<br>(m/e): 374,0 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-165 |
| A-113 |    | espectro de masas<br>(m/e): 388,0 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-166 |
| A-114 |    | espectro de masas<br>(m/e): 373,0 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-160 |
| A-115 |  | espectro de masas<br>(m/e): 339,0 (M+1);<br>análisis para<br>C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : calculado:<br>C, 70,98; H, 6,55; N,<br>8,28; hallado: C, 70,82;<br>H, 6,55; N, 8,17. | E-161 |
| A-116 |  | espectro de masas<br>(m/e): 329,9 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-159 |
| A-117 |  | espectro de masas<br>(m/e): 373,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | E-155 |

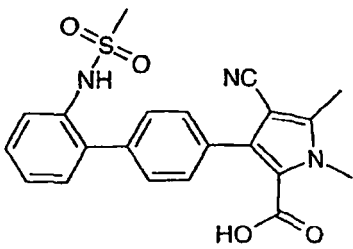
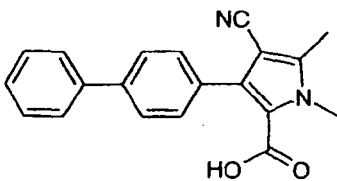
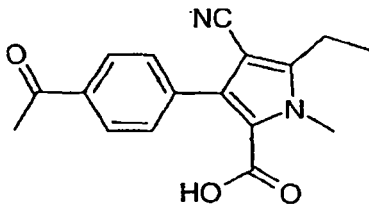
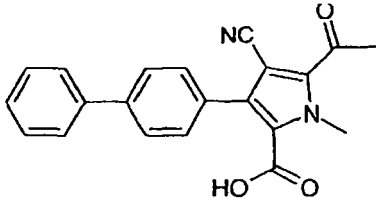
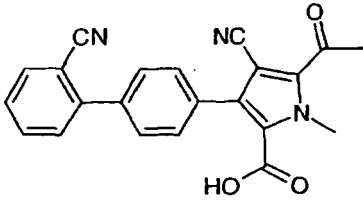
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-118 |    | espectro de masas<br>(m/e): 375,19 (M+1).                                                                                                                                                                                                                                                                         | E-119 |
| A-119 |    | espectro de masas<br>(m/e): 372,0 (M+1).                                                                                                                                                                                                                                                                          | E-89  |
| A-120 |    | espectro de masas<br>(m/e): 344,0 (M+1).                                                                                                                                                                                                                                                                          | E-88  |
| A-121 |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz,<br>DMSO) $\delta$ 7,34 (d, J =<br>7,93 Hz, 2H), 7,26 (d,<br>J = 8,37 Hz, 2H), 3,82<br>(s, 3H), 2,81 (q, J =<br>7,93 Hz, 2H), 1,62 (q,<br>J = 7,49 Hz, 2H), 1,26<br>(s, 6H), 1,20 (t, J =<br>7,49 Hz, 3H), 0,64 (t,<br>J = 7,49 Hz, 3H).<br>espectro de masas<br>(m/e): 323,2 (M-1). | E-272 |

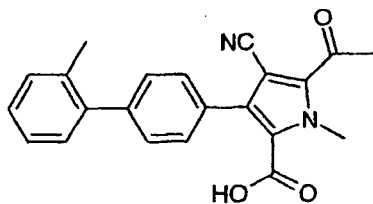
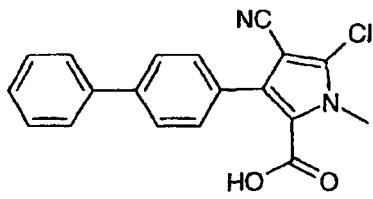
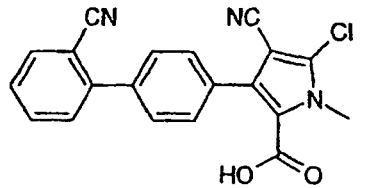
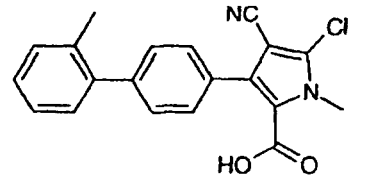
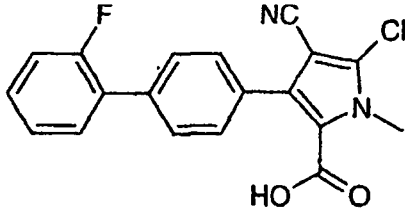
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-122 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 360,0 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: calculado:<br/>C, 73,52; H, 5,89; N,<br/>11,69; hallado: C,<br/>73,41; H, 5,97; N,<br/>11,59.</p>            | E-167 |
| A-123 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 392,1 (M-1);<br/>análisis para<br/>C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:<br/>calculado: C, 67,09; H,<br/>5,12; N, 10,67; hallado:<br/>C, 67,04; H, 5,15; N,<br/>10,32.</p>          | E-168 |
| A-124 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 383,0 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:<br/>calculado: C, 62,80; H,<br/>4,74; N, 7,32; hallado:<br/>C, 62,89; H, 4,73; N,<br/>7,31.</p> | E-156 |
| A-125 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 359,1 (M-1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-162 |
| A-126 |  | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 400,0 (M+1).</p>                                                                                                                                                                                        | E-163 |

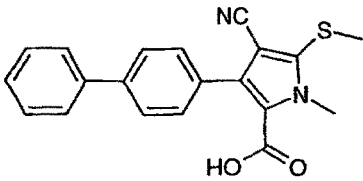
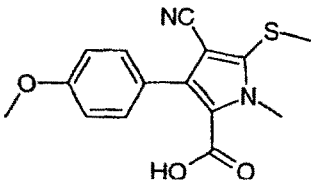
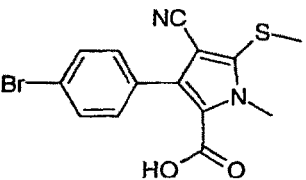
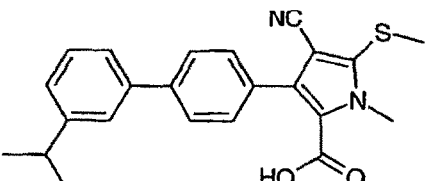
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-127 |    | espectro de masas<br>(m/e): 402,0 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{24}H_{20}FN_3O_2$ ; calculado:<br>C, 71,81; H, 5,02; N,<br>10,47; hallado: C,<br>72,02; H, 5,25; N,<br>10,22. | E-164 |
| A-128 |    | espectro de masas<br>(m/e): 380,9 (M+1).                                                                                                                                       | E-170 |
| A-129 |   | espectro de masas<br>(m/e): 368,9 (M+1).                                                                                                                                       | E-171 |
| A-130 |  | espectro de masas<br>(m/e): 391,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{23}H_{22}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 70,74; H,<br>5,68; N, 7,17; hallado:<br>C, 70,48; H, 5,73; N,<br>7,13.   | E-172 |
| A-131 |  | espectro de masas<br>(m/e): 400,0 (M+1).                                                                                                                                       | E-123 |

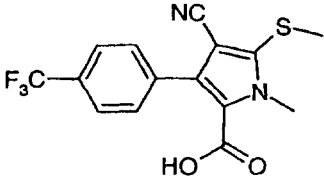
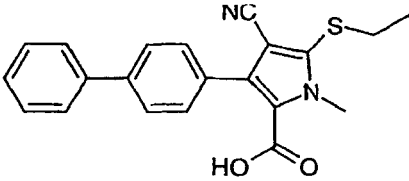
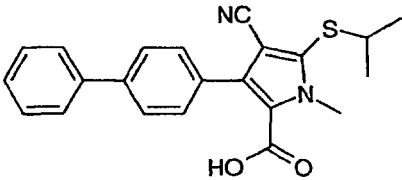
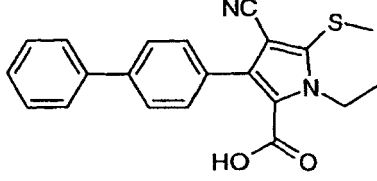
ES 2 324 044 T3

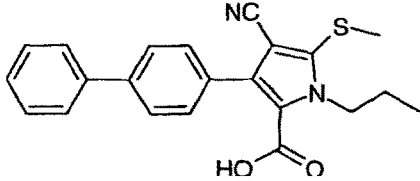
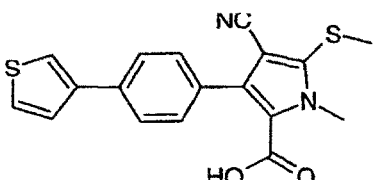
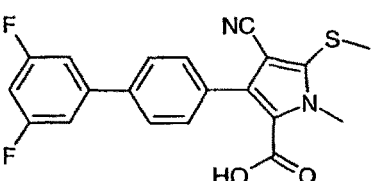
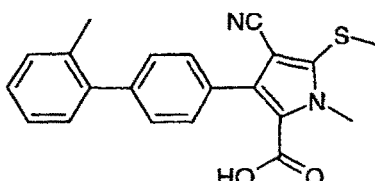
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-132 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 445,1 (M+1);<br/>análisis para<br/>C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: calculado:<br/>C, 69,94; H, 5,87; N,<br/>6,27; hallado: C, 69,54;<br/>H, 6,01; N, 5,96.</p>                                         | E-124 |
| A-133 |    | <p>espectro de masas<br/>(m/e): 414,1 (M+1).</p>                                                                                                                                                                                                               | E-280 |
| A-134 |  | <p>EM (dc): 323,1<br/>(M<sup>+</sup>+1): (Bruker<br/>300) RMN de <sup>1</sup>H<br/>(DMSO) 7,70-7,74<br/>(2H, d), 7,60-7,65<br/>(2H, t), 7,50-7,55<br/>(1H, m), 7,44-7,49<br/>(1H, d), 7,21-7,24<br/>(1H, m), 3,82-3,89<br/>(3H, S), 2,44-2,48<br/>(3H, s).</p> | E-273 |
| A-135 |  | <p>EM (dc): 351,1<br/>(M<sup>+</sup>+1): (Bruker<br/>300) RMN de <sup>1</sup>H<br/>(DMSO) 7,59-7,63<br/>(1H, dd), 7,41-7,53<br/>(7H, m), 3,82-3,87<br/>(3H, S), 2,42-2,48<br/>(3H, s).</p>                                                                     | E-274 |

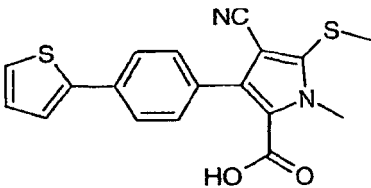
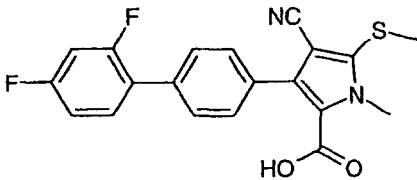
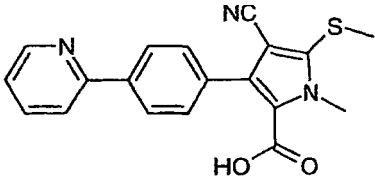
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-136 |    | EM (dc): 408,1 (M <sup>+</sup> -1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup> H (DMSO)<br>7,64-7,69 (2H, d),<br>7,43-7,54 (4H, m),<br>7,51-7,54 (1H, s),<br>7,21-7,28 (1H, m),<br>3,82-3,86 (3H, s),<br>3,04-3,08 (3H, s),<br>2,44-2,48 (3H, s). | E-275 |
| A-137 |    | Espectro de masas (m/e): 315,3 (M-1)                                                                                                                                                                                                    | E-233 |
| A-138 |   |                                                                                                                                                                                                                                         | E-177 |
| A-139 |  | espectro de masas (m/e): 345,4 (M+1).                                                                                                                                                                                                   | E-174 |
| A-140 |  | espectro de masas (m/e): 387,2 (M+18).                                                                                                                                                                                                  | E-175 |

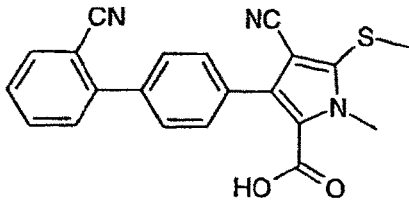
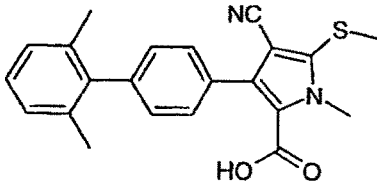
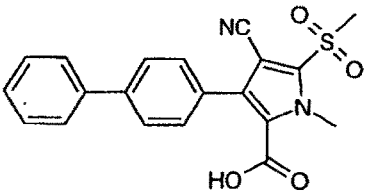
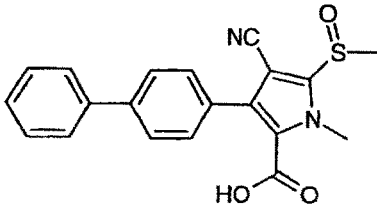
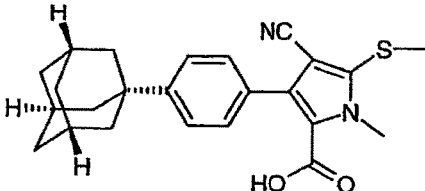
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-141 |    | espectro de masas<br>(m/e): 359,2 (M+1).                                                                                                                                       | E-176 |
| A-142 |    | espectro de masas<br>(m/e): 355,1 (M-1));<br>análisis para<br>$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$ :<br>calculado: C, 67,76;<br>H, 3,89; N, 8,32;<br>hallado:<br>C, 67,58; H, 4,03; N, 8,06. | E-178 |
| A-143 |  | espectro de masas<br>(m/e): 379,2 (M+18).                                                                                                                                      | E-179 |
| A-144 |  | espectro de masas<br>(m/e): 351,2 (M+1).                                                                                                                                       | E-180 |
| A-145 |  | espectro de masas<br>(m/e): 353,1 (M-1).                                                                                                                                       | E-181 |

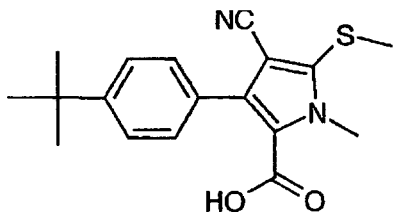
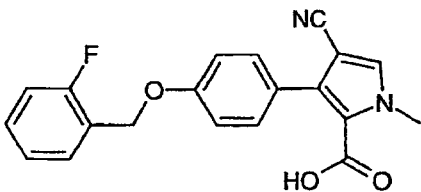
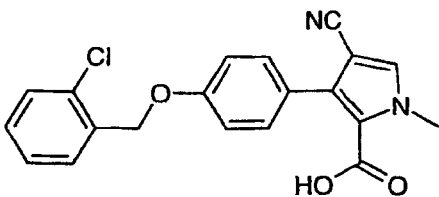
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                              |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-147 |    | espectro de masas<br>(m/e): 347,0 (M-1).                                                                                                                                     | E-183 |
| A-148 |    | espectro de masas<br>(m/e): 303,0 (M+1).                                                                                                                                     | E-184 |
| A-149 |    | espectro de masas<br>(m/e): 350,8 (M-1).                                                                                                                                     | E-198 |
| A-151 |  | espectro de masas<br>(m/e): 391,2 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{23}H_{22}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 70,74;<br>H, 5,67; N, 7,17;<br>hallado:<br>C, 70,99; H, 6,07; N, 6,78. | E-200 |

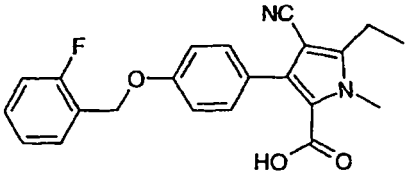
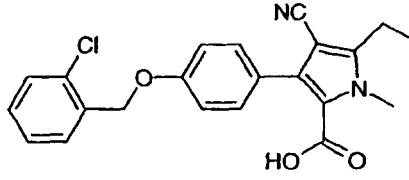
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-152 |    | espectro de masas<br>(m/e): 341,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{15}H_{11}F_3N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 52,94;<br>H,<br>3,26; N, 8,23;<br>hallado:<br>C, 52,84; H, 3,19; N,<br>8,02. | E-186 |
| A-153 |   | espectro de masas<br>(m/e): 363,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{21}H_{18}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 69,59;<br>H,<br>5,01; N, 7,73;<br>hallado:<br>C, 69,37; H, 5,17; N,<br>7,52.    | E-187 |
| A-154 |  | espectro de masas<br>(m/e): 377,1 (M-1).                                                                                                                                              | E-188 |
| A-155 |  | espectro de masas<br>(m/e): 363,3 (M+1)                                                                                                                                               | E-196 |

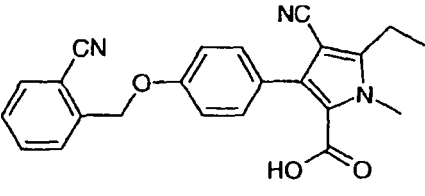
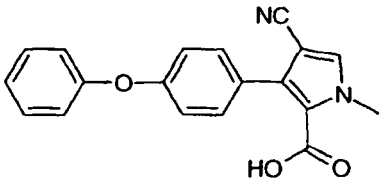
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                              |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-156 |    | espectro de masas<br>(m/e): 377,3 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{20}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 70,19;<br>H, 5,35; N, 7,44;<br>hallado:<br>C, 70,34; H, 5,24; N, 7,34. | E-197 |
| A-157 |    | Espectro de masas<br>(m/e): 355,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{20}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 70,19;<br>H, 5,35; N, 7,44;<br>hallado:<br>C, 70,34; H, 5,24; N, 7,34. | E-191 |
| A-158 |  | espectro de masas<br>(m/e): 383,0 (M+1).                                                                                                                                     | E-189 |
| A-159 |  | espectro de masas<br>(m/e): 361,2 (M+1)                                                                                                                                      | E-190 |

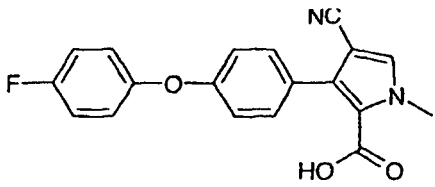
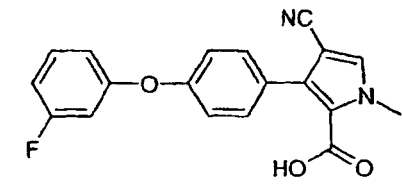
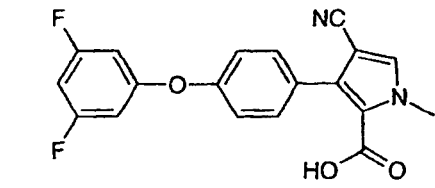
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-160 |    | Espectro de masas<br>(m/e): 355,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{18}H_{14}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 60,99;<br>H,<br>3,98; N, 7,29;<br>hallado:<br>C, 60,96; H, 4,20; N,<br>7,72.    | E-192 |
| A-161 |   | Espectro de masas<br>(m/e): 385,3 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{20}H_{14}F_2N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 62,49;<br>H,<br>3,67; N, 7,29;<br>hallado:<br>C, 62,10; H, 3,94; N,<br>6,99. | E-193 |
| A-162 |  | Espectro de masas<br>(m/e): 350,2 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{19}H_{15}N_3O_2S$ :<br>calculado: C, 65,31;<br>H,<br>4,33;<br>N, 13,03; hallado:<br>C, 65,02; H, 4,50; N,<br>11,69.  | E-194 |

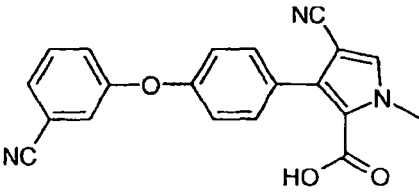
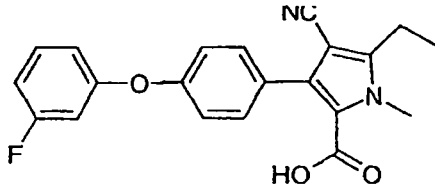
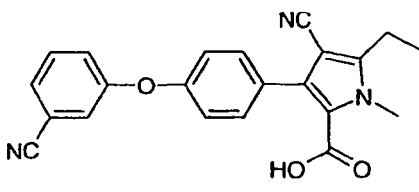
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                              |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-163 |    | espectro de masas<br>(m/e): 372,1 (M-1).                                                                                                                                     | E-201 |
| A-164 |    | espectro de masas<br>(m/e): 377,2 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{20}N_2O_2S$ :<br>calculado: C, 70,19;<br>H, 5,35; N, 7,44;<br>hallado:<br>C, 70,12; H, 5,36; N, 7,46. | E-195 |
| A-165 |  | espectro de masas<br>(m/e): 398,2 (M+18).                                                                                                                                    | E-204 |
| A-166 |  | Espectro de masas<br>(m/e): 365,2 (M+1).                                                                                                                                     | E-203 |
| A-167 |  | espectro de masas<br>(m/e): 407,2 (M+1).                                                                                                                                     | E-202 |

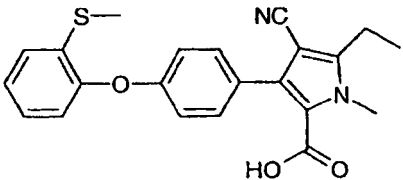
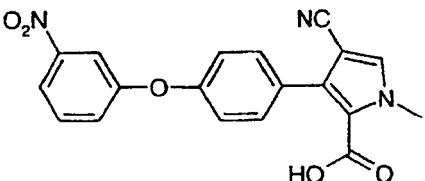
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-168 |    | espectro de masas<br>(m/e): 329,2 (M+1);<br>RMN de $^1\text{H}$ (MeOH-<br>d-4):<br>1,35 (9H, s); 2,49<br>(3H, s); 4,05 (3H, s);<br>7,46-7,27 (4H,<br>AA'BB')                                                                                                                                               | E-185 |
| A-169 |   | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>351,1 (M <sup>+</sup> +1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de $^1\text{H}$ (DMSO)<br>7,83-7,90 (1H, s),<br>7,53-7,63 (1H, t),<br>7,40-7,50 (1H, dd),<br>7,20-7,35 (4H, m),<br>7,00-7,15 (2H, d),<br>5,05-5,20 (2H, s),<br>3,75-3,95 (3H, s).                       | E-207 |
| A-170 |  | cristales blancos:<br>espectro de masas<br>(m/e): 365,0 (M <sup>+</sup> +1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de $^1\text{H}$ (DMSO)<br>7,83-7,93 (1H, s),<br>7,60-7,67 (1H, m),<br>7,48-7,56 (1H, m),<br>7,36-7,45 (2H, m),<br>7,25-7,35 (2H, d),<br>7,00-7,10 (2H, d),<br>5,05-5,20 (2H, s),<br>3,75-3,95 (3H, s). | E-208 |

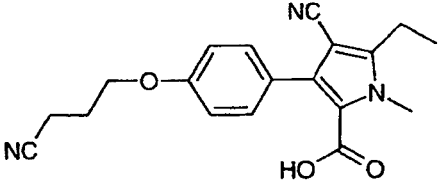
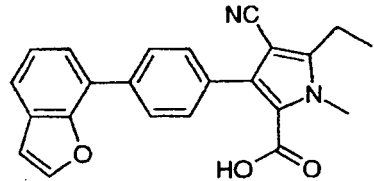
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-171 |    | cristales blancos:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>379,3 ( $M^{*}+1$ ):<br>(Bruker 300) RMN<br>de $^1\text{H}$<br>(DMSO) 7,54-7,64<br>(1H, t), 7,40-7,50<br>(1H, m), 7,28-7,35<br>(4H, m), 7,00-7,10<br>(2H, d), 5,05-5,20<br>(2H, s), 3,70-3,90<br>(3H, s), 2,65-2,85<br>(2H, dd), 1,05-1,30<br>(3H, t).                    | E-209 |
| A-172 |  | cristales blancos:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>395,3 ( $M^{*}+1$ ):<br>(Bruker 300) RMN<br>de $^1\text{H}$ (DMSO)<br>7,60-7,65 (1H, m),<br>7,50-7,55 (1H, m),<br>7,38-7,44 (2H, m),<br>7,25-7,31 (2H, d),<br>7,00-7,10 (2H, d),<br>5,05-5,20 (2H, s),<br>3,75-3,85 (3H, s),<br>2,70-2,85 (2H, dd),<br>1,05-1,30 (3H, t). | E-210 |

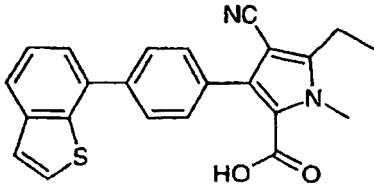
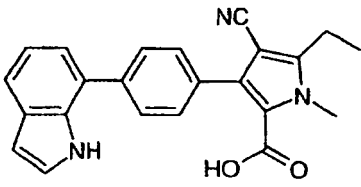
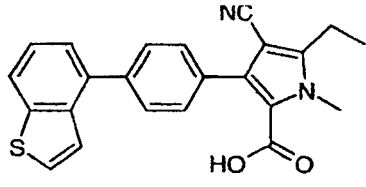
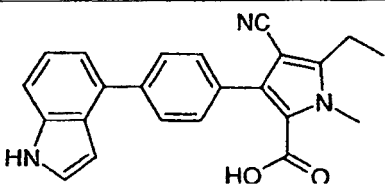
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-173 |    | sólido color bronce:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>384,2(M <sup>+</sup> -1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,85-7,95<br>(1H, d), 7,70-7,80<br>(2H, m), 7,54-7,62<br>(1H, m), 7,35-7,45<br>(2H, m), 6,95-7,05<br>(2H, d), 5,15-5,25<br>(2H, s), 3,60-3,80<br>(3H, s), 2,60-2,80<br>(2H, dd), 1,05-1,23<br>(3H, t). | E-211 |
| A-174 |  | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>319,1 (M <sup>+</sup> +1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br><sup>1</sup> H (DMSO)<br>7,90-7,92 (1H, s),<br>7,30-7,50 (4H, m),<br>7,15-7,22 (1H, t),<br>7,04-7,12 (2H, d),<br>6,90-7,05 (2H, d),<br>3,78-3,95 (3H, s)                                                                       | E-212 |

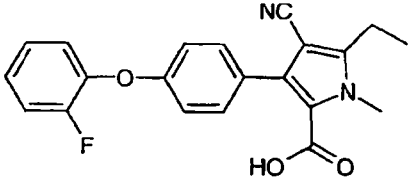
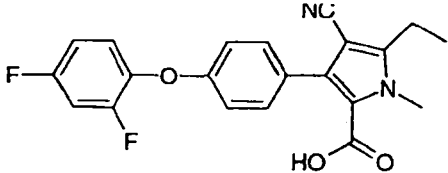
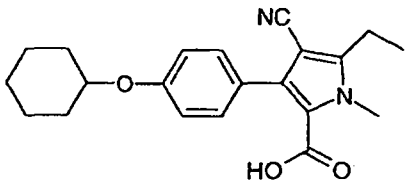
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-175 |    | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>337,2 ( $M^{*}+1$ ):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br>$^1\text{H}$ (DMSO)<br>7,85-7,92 (1H, s),<br>7,09-7,40 (6H, m),<br>6,93-7,05 (2H, d),<br>3,78-3,95 (3H, s)                                           | E-213 |
| A-176 |   | cristales blancos:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>337,2 ( $M^{*}+1$ ):<br>(Bruker 300) $^1\text{H}$<br>NMR (DMSO)<br>7,88-7,94 (1H, s),<br>7,35-7,51 (3H, m),<br>6,85-7,15 (5H, m),<br>3,81-3,98 (3H, s)                                             | E-214 |
| A-177 |  | cristales blancos:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>355,3 ( $M^{*}+1$ ):<br>(Bruker 300) $^1\text{H}$<br>NMR (DMSO)<br>7,88-7,91 (1H, s),<br>7,38-7,45 (2H, d),<br>7,11-7,18 (2H, d),<br>6,96-7,07 (1H, t),<br>6,72-6,81 (2H, d),<br>3,81-3,98 (3H, s) | E-215 |

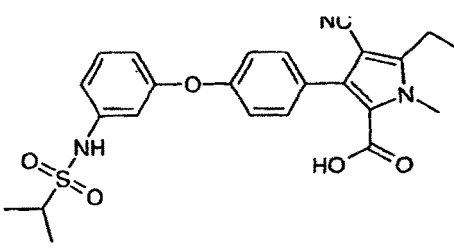
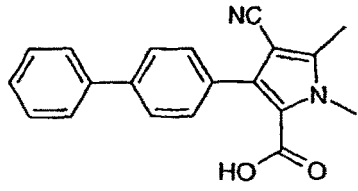
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-178 |    | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>342,1(M <sup>+</sup> -1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,90-7,94<br>(1H, s), 7,55-7,66<br>(3H, m), 7,36-7,45<br>(3H, d), 7,02-7,08<br>(2H, d), 3,83-3,93<br>(3H, s)                        | E-216 |
| A-179 |   | espectro de masas<br>(m/e): 321,2 (M <sup>+</sup> +1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br><sup>1</sup> H (DMSO)<br>7,37-7,52 (2H, m),<br>6,82-7,08 (6H, m),<br>3,53-3,63 (3H, s),<br>2,70-2,84 (2H, dd),<br>1,13-1,25 (3H, t)                                        | E-217 |
| A-180 |  | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>370,2(M <sup>+</sup> -1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,54-7,68<br>(3H, m), 7,31-7,45<br>(3H, m), 7,04-7,12<br>(2H, d), 3,78-3,88<br>(3H, s), 2,74-2,87<br>(2H, dd), 1,13-1,25<br>(3H, t) | E-218 |

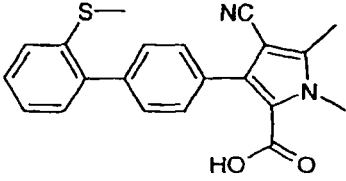
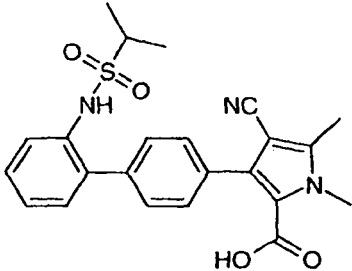
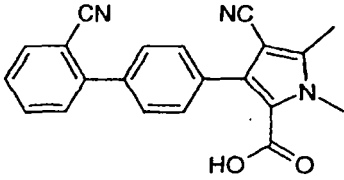
|       |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-181 |   | espectro de masas<br>(m/e): 391,1 ( $M^*-1$ ):<br>(Bruker 300) RMN<br>de $^1\text{H}$ (DMSO)<br>7,24-7,35 (4H, m),<br>7,08-7,16 (2H, m),<br>6,90-6,98 (2H, d),<br>3,80-3,85 (3H, s),<br>2,74-2,87 (2H, dd),<br>2,39-2,44 (3H, s),<br>1,23-1,31 (3H, t)                    | E-219 |
| A-182 |  | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>362,1( $M^*-1$ ): (Bruker<br>300) RMN de $^1\text{H}$<br>(DMSO) 8,06-8,15<br>(1H, d), 7,91-7,98<br>(1H, s), 7,70-7,80<br>(1H, t), 7,36-7,48<br>(3H, m), 7,22-7,30<br>(1H, d), 7,05-7,15<br>(2H, d), 3,80-3,90<br>(3H, s) | E-220 |

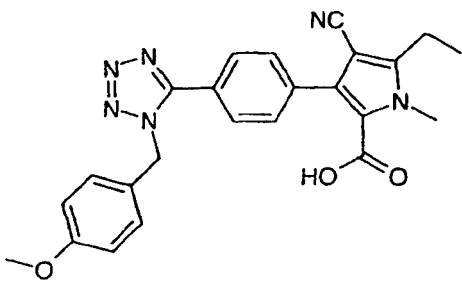
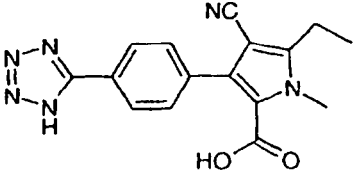
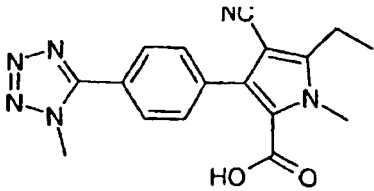
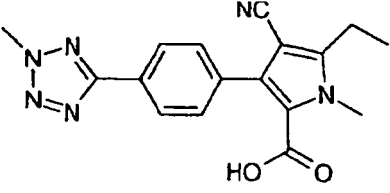
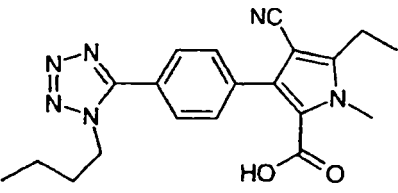
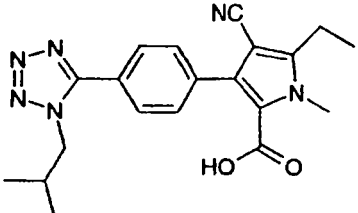
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-183 |    | cristales blancos:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>336,1(M*-1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,22-7,28<br>(2H, d), 6,93-6,98<br>(2H, d), 4,00-4,10<br>(2H, m), 3,80-3,85<br>(3H, s), 2,75-2,84<br>(2H, dd), 2,61-2,69<br>(2H, m), 1,98-2,06<br>(2H, dd), 1,14-1,25<br>(3H, t)                                       | E-221 |
| A-184 |  | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>369,1(M*-1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 8,03-8,07<br>(1H, s), 7,79-7,84<br>(2H,d), 7,62-7,67<br>(2H, d), 7,50-7,59<br>(2H, m), 7,31-7,37<br>(2H, t), 7,02-7,04<br>(1H, s), 4,00-4,10<br>(2H, m), 3,80-3,85<br>(3H, s), 2,75-2,84<br>(2H, dd), 1,14-1,25<br>(3H, t) | E-222 |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-185 |    | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>385,1(M*-1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 8,03-8,07<br>(1H, s), 7,73-7,82<br>(3H, m), 7,50-7,57<br>(2H, m), 7,37-7,47<br>(4H, m), 3,85-3,90<br>(3H, s), 2,82-2,90<br>(2H, dd), 1,26-1,35<br>(3H, t) | E-223 |
| A-186 |   | sólido blanco:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>370,24 (M*+1)                                                                                                                                                                                                          | E-224 |
| A-187 |  | sólido claro:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>385,1 (M*-1)                                                                                                                                                                                                            | E-225 |
| A-188 |  | sólido claro:<br>espectro<br>de masas (m/e):<br>370,24 (M*+1)                                                                                                                                                                                                           | E-226 |

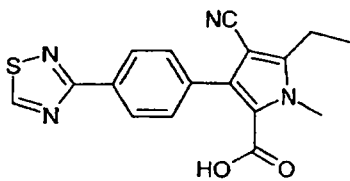
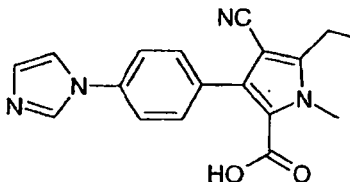
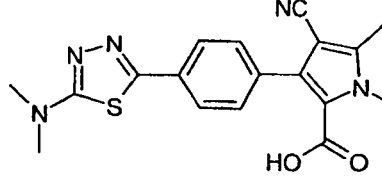
|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-189 |    | sólido color bronce.<br>espectro de masas<br>(m/e):<br>363,1(M*-1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,40-7,50<br>(3H, m), 7,24-7,34<br>(3H, m), 6,94-7,00<br>(2H, d), 3,78-3,88<br>(3H, s), 2,78-2,88<br>(2H, dd), 1,20-1,32<br>(3H, t)                                                                  | E-227 |
| A-190 |   | sólido color bronce.<br>espectro de masas<br>(m/e):<br>381,1(M*-1): (Bruker<br>300) RMN de <sup>1</sup> H<br>(DMSO) 7,51-7,59<br>(1H, t),<br>7,34-7,46 (3H, m),<br>7,17-7,24 (1H, t),<br>6,98-7,03 (2H, d),<br>3,86-3,90 (3H, s),<br>2,82-2,90 (2H, dd),<br>1,22-1,30 (3H, t)                                            | E-228 |
| A-191 |  | espectro de masas<br>(m/e): 351,2 (M*-1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br><sup>1</sup> H (DMSO)<br>7,35-7,40 (1H, d),<br>7,25-7,30 (1H, d),<br>6,95-7,02 (2H, t),<br>4,35-4,43 (1H, m),<br>3,86-3,90 (3H, s),<br>2,82-2,90 (2H, dd),<br>1,93-2,04 (2H, m),<br>1,73-1,81 (2H, m),<br>1,31-1,63 (6H, m),<br>1,22-1,30 (3H, t) | E-229 |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-192 |    | espectro de masas<br>(m/e): 466,1 (M <sup>+</sup> -1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br><sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )<br>7,34-7,56 (2H, d),<br>6,96-7,1 (1H, m),<br>6,75-6,80 (2H, d),<br>6,39-6,43 (1H, d),<br>6,30-6,32 (1H, t),<br>6,21-6,26 (1H, d),<br>4,06-4,14 (2H, dd),<br>3,75-3,85 (3H, s),<br>3,29-3,36 (1H, m),<br>2,75-2,88 (1H, m)<br>1,17-1,34 (9H, m) | E-232 |
| A-193 |  | espectro de masas<br>(m/e): 315,1 (M <sup>+</sup> -1):<br>(Bruker 300) RMN<br>de<br><sup>1</sup> H (DMSO)<br>7,67-7,71 (3H, m),<br>7,34-7,49 (6H, m),<br>3,80-3,84 (3H, s),<br>2,40-2,43 (3H, s).                                                                                                                                                                       | E-233 |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-194 |    | <p>aceite color bronce</p> <p>espectro de masas (m/e):</p> <p>361,1(M<sup>+</sup>-1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) 7,42-7,48 (2H, d), 7,29-7,37 (4H, m), 7,18-7,22 (2H, d), 3,70-3,79 (3H, s), 2,46-2,50 (3H, s), 2,34-2,40 (3H, s)</p>                         | E-235 |
| A-195 |   | <p>sólido color bronce</p> <p>espectro de masas (m/e): 436,1(M<sup>+</sup>-1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,61-7,67 (1H, d), 7,44-7,50 (2H, m), 7,18-7,38 (5H, m), 3,82-3,86 (3H, s), 3,04-3,10 (1H, m), 2,42-2,47 (3H, s), 1,07-1,17 (6H, d)</p> | E-237 |
| A-196 |  | <p>espectro de masas (m/e): 340,1 (M<sup>+</sup>-1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) 7,91-7,94 (2H, d), 7,75-7,80 (2H, t), 7,51-7,65 (4H, m), 3,28-3,33 (3H, s), 2,42-2,47 (3H, s).</p>                                                                            | E-240 |

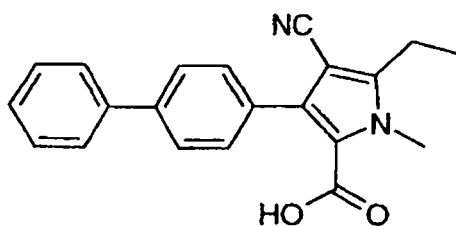
|       |                                                                                     |                                          |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-197 |    | espectro de masas<br>(m/e): 443,3 (M+H)  | E-241 |
| A-198 |    | espectro de masas<br>(m/e): 321,36 (M-H) | E-242 |
| A-199 |   | espectro de masas<br>(m/e): 337,04 (M+H) | E-243 |
| A-200 |  | espectro de masas<br>(m/e): 337,04 (M+H) | E-244 |
| A-201 |  | espectro de masas<br>(m/e): 379,05 (M+H) | E-245 |
| A-202 |  | espectro de masas<br>(m/e): 379,05 (M+H) | E-246 |

206

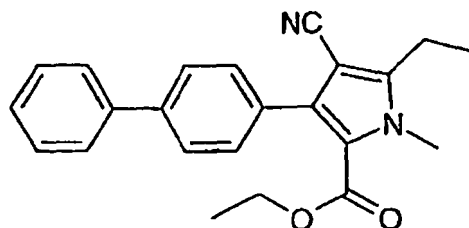
|       |                                                                                    |                                          |       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-209 |   | Espectro de masas<br>(m/e): 339,02 (M+1) | E-254 |
| A-210 |   | Espectro de masas<br>(m/e): 321,04 (M+1) | E-255 |
| A-211 |  | Espectro de masas<br>(m/e): 382,01 (M+1) | E-256 |

## Ejemplo A-39b

Otro procedimiento para la preparación del ácido 4-ciano-3-(4-bifenil)-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (véase Ejemplo A-39a)



Preparación de etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-etil-1H-pirrol-2-carboxílico (véase también Ejemplo E-71)



Cargar agua desionizada (0,50 l), carbonato de potasio (66,3 gramos, 0,48 mol), y ácido 4-bifenil borónico (62,4 gramos, 0,315 mol) y etanol (1,4 l) en un matraz de reacción de 3 l de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, condensador, manto calefactor, termocupla y entrada de nitrógeno. Agitar la mezcla para disolver los sólidos. Añadir etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (Preparación 38), más etanol (0,90 l) y agitar

## ES 2 324 044 T3

la mezcla mientras se inertiza el matraz con nitrógeno. Añadir negro de paladio a la mezcla de reacción y calentar la mezcla a reflujo a 80°C. Agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 70 minutos. Añadir acetato de etilo (0,50 l) y filtrar la mezcla a través de filtro GF/F Whatman® para eliminar el negro de paladio. Concentrar el filtrado hasta aproximadamente 0,6 l por destilación y filtrar la suspensión resultante para recoger el precipitado. Aclarar la torta del filtro con etanol (0,441 l) y secar por vacío para dar 95,6 gramos del compuesto del título en un 88,7% de rendimiento.

### Preparación del compuesto final del título

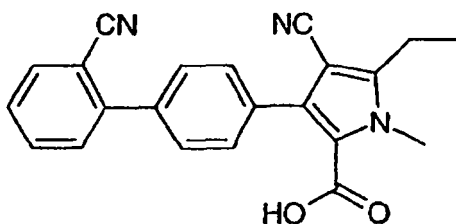
Cargar etiléster del ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-1-metil-5-etil-1H-pirrol-2-carboxílico, (140 g, 0,39 mol, preparado anteriormente de manera directa), acetona (0,84 l) y metanol (0,28 l) en un matraz de reacción de 3 l de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, condensador, manto calefactor, termocupla, entrada de nitrógeno y embudo de adición. Calentar la mezcla hasta 45°C, y añadir hidróxido de sodio 2N (0,244 l, 0,488 mol) por medio del embudo de adición en una corriente constante mientras se calienta más la mezcla de reacción hasta 55°C. Agitar la mezcla de reacción a 55°C durante 1 hora. Calentar la mezcla hasta 65°C y añadir agua desionizada (0,30 l). Ajustar el pH hasta 2,3 añadiendo HCl 1N. Enfriar la mezcla hasta 50°C y añadir agua desionizada (0,365 l). Enfriar la mezcla hasta 10°C durante 2 horas y recoger el precipitado por filtración. Aclarar la torta del filtro con agua desionizada (0,60 l) y secar por vacío a 55°C para dar 125,8 gramos del compuesto final del título como grado técnico con un rendimiento del 97,6%.

Cargar el grado técnico anterior del compuesto final del título (242,0 gramos) y acetona (2,42 l) en un matraz de reacción de 3 l de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, condensador, manto calefactor, termocupla y entrada de nitrógeno. Agitar la mezcla hasta disolver los sólidos y filtrar la disolución resultante a través del filtro GF/F Whatman® para clarificar la disolución. Cargar el filtrado en un matraz de reacción de 5 l de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, condensador, manto calefactor, termocupla y entrada de nitrógeno. Cargar agua desionizada (2,7 l) en un matraz de reacción de 3 l de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, condensador, manto calefactor, termocupla, y entrada de nitrógeno y calentar hasta 75°C. Filtrar el agua caliente a través del filtro GF/F Whatman®, y añadir lentamente 2,4 litros del agua filtrada resultante en un matraz de reacción de 5 l que contiene la disolución de grado técnico del compuesto del título. Reducir la temperatura de la mezcla resultante hasta 50°C durante 1,5 horas y agitar la suspensión a 50°C durante 2,5 horas. Enfriar lentamente la suspensión hasta temperatura ambiente con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Filtrar la suspensión para recoger el precipitado. Secar con aire la torta del filtro en el filtro. Secar la torta del filtro en vacío a 55°C hasta peso constante para dar 231,9 gramos del compuesto final del título con un rendimiento del 95,8%.

Otros procedimientos para la preparación del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico del Ejemplo A-75a se exponen a continuación en el Ejemplo A-75b y en el Ejemplo A-75c.

### Ejemplo A-75b

#### Otra preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico



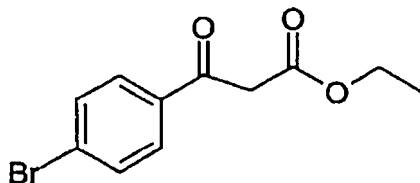
Se carga un matraz de 2 l de base redonda equipado con agitador mecánico y un condensador de reflujo con 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (67,0 g, 175 mmol, 1,00 eq., preparado en el ejemplo E-121a o E-121b), etanol (670 ml) y NaOH acuoso 1N (215 ml, 215 mmol, 1,23 eq.). La suspensión resultante se calienta hasta reflujo y se mantiene a reflujo durante 50 min. A la disolución transparente se le añaden 670 ml de agua y 13,3 g de Darco (carbón activado) y se agita la mezcla durante 20 min. La mezcla se filtra a través de un filtro de fibra de vidrio con la ayuda de un filtro Hyflo con lecho de 1,9 cm (3/4"). Se aclara la torta con agua (2 x 100 ml) y se acidifica el filtrado combinado hasta pH 2 con HCl acuoso 5 N (aproximadamente 75 ml). La suspensión resultante se agita durante aproximadamente 1 hora, a continuación se recogen los sólidos blancos por filtración. El material se seca con aire bajo vacío durante 3 horas, a continuación se suspende en una mezcla de 670 ml de agua y 67 ml de acetona a 40°C. Tras 15 horas, se retira el calor y se deja enfriar la disolución lentamente hasta temperatura ambiente (aproximadamente 3 horas). Se filtra la suspensión para proporcionar 186 g de material húmedo. El material húmedo se coloca en un horno de vacío a 50°C durante aproximadamente 24 horas para proporcionar el compuesto del título (58,3 g, 164 mmol, rendimiento: 93,8%, pureza por % de área de HPLC: 97,6%). Temperatura de fusión (inicio-máximo) = 191,97-194,18°C; Entalpía de fusión: 94,32 J/g; Análisis elemental: Teórico; C: 74,3516 H: 4,8215 N: 11,8233. Hallado: C: 74,19 H: 4,74 N: 11,77.

## Ejemplo A-75c

Otra preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico

## 5 Preparación de 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo

10



15

20

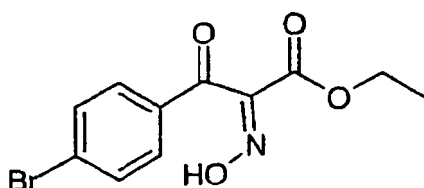
25

Etapa A: Bajo una atmósfera inerte, cargar un recipiente de 400 l con 4-bromoacetofenona (14,625 kg, 73,48 mol, 1 eq.) a una temperatura interna de 20°C. Añadir THF (4 l) y agitar la disolución resultante durante la noche a una temperatura interna de 15°C. Transferir la disolución a un recipiente. Cargar el recipiente vacío con *tert*-butóxido de potasio (18,13 kg, 161,66 mol, 2,2 eq.) y THF (116 l) a una temperatura interna de 18°C. A esta disolución, añadirle carbonato de dietilo (18 l, 154,31 mol, 2,1 eq.) a una temperatura interna de 15 hasta 21°C durante 30 min. Calentar la mezcla resultante a una temperatura interna de 38°C. Añadir la disolución de bromoacetofenona durante 35 min. y agitar la mezcla durante otras 3 horas. A continuación enfriar la mezcla de reacción a una temperatura interna de 1°C durante 30 min. y extinguir por medio de adición de ácido acético acuoso al 50% (25 l) durante 1 hora. Calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura interna de 20°C y añadir agua (51 l) y MTBE (60 l). Extraer la fase acuosa con MTBE (44 l) y combinar las fases orgánicas. Lavar las fases orgánicas combinadas con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (73 l) y a continuación con salmuera semi saturada (74 l). Reducir el volumen de la disolución orgánica por destilación (temperatura del recubrimiento = 50°C, presión < 220 mbar) hasta 27% del volumen de partida. Añadir THF (44 l) y destilar el volumen.

30

## Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-3-oxopropanoato de etilo

35



40

45

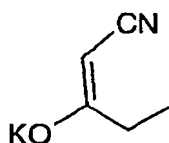
50

Etapa B: A la disolución de 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo en THF (preparado en la etapa A anterior), añadir ácido acético (160 l) y agua (73 l) a una temperatura interna de 8°C. A esta mezcla, añadirle una disolución de nitrito de sodio (6,35 kg, 92,00 mol, 1,25 eq.) en agua (30 l) a una temperatura interna de 6 hasta 9°C durante 90 min. y agitar a esta temperatura durante 90 min. A una temperatura interna de 4 hasta 7°C, añadir agua (147 l) durante 30 min. a la mezcla de reacción y agitar la suspensión resultante durante 30 min. Filtrar la suspensión y lavar la torta del filtro con agua (59 l) y heptano (60 l). Secar la torta del filtro bajo una corriente constante de nitrógeno durante 13 horas para obtener el compuesto del título: 18,731 kg según la pérdida del secado (23,044 kg húmedo); polvo blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500,0 MHz): δ 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 13,18 (s, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125,7 MHz): δ 14,36, 62,27, 129,68, 131,09, 133,08, 133,36, 148,44, 161,17, 191,08; Anal. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>4</sub>: C, 44,02; H, 3,36; Br, 26,63; N, 4,67; O, 21,32. Hallado: C, 43,98; H, 3,31; Br, 26,65; N, 4,59; EM (EV-) 299; IR (KBr): 3281, 3219, 3049, 2983, 2870, 1728, 1680, 1586, 1446, 1400, 1302, 1262, 1029, 944 cm<sup>-1</sup>.

55

## Preparación de enolato de potasio

60

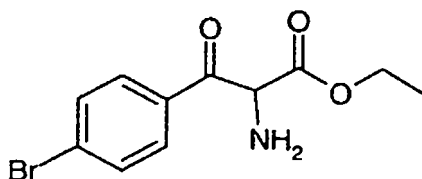


65

Etapa C': Disolver *tert*-butóxido de potasio (13,097 kg, 117,29 mol, 2,75 eq.) en THF en un recipiente de 100 l. Añadir una mezcla de propionato de etilo (12,2 l, 106,63 mol, 2,5 eq.) y acetonitrilo (6,68 l) durante 45 min. a una temperatura interna de 18 hasta 21°C y agitar durante 1 hora a esta temperatura para proporcionar el enolato de potasio correspondiente.

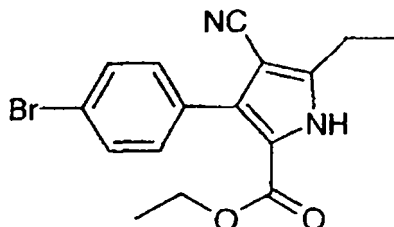
## ES 2 324 044 T3

### Preparación de 2-amino-3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo



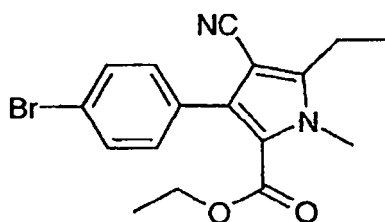
Etapa C'': Disolver 3-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-3-oxopropanoato de etilo (12,8 kg de masa seca (15,75 kg húmedo), 42,65 mol, 1 eq., preparado en la Etapa B anterior) en etanol (110 l) en un recipiente de 400 l a una temperatura interna de 20°C. Enfriar la disolución hasta una temperatura interna de 1°C durante 20 min. y añadir polvo de cinc (6,429 kg, 98,01 mol, 2,3 eq.) en porciones durante 30 min. a una temperatura interna de 2 hasta 3°C. Preparar una disolución de ácido acético (19,5 l), agua (2,5 l) y etanol (11,5 l) en un alimentador. Añadir aproximadamente 1 hasta 2% de la disolución a la suspensión de cinc a 0°C. Tras 5 minutos, no se observa reacción exotérmica. Añadir otro 1 hasta 2% de la disolución. Puede observarse un aumento de la temperatura. Añadir el resto de la disolución, lentamente al comienzo pero continuamente durante 95 min. a una temperatura interna de -2 hasta 2°C. Enfriar la suspensión a una temperatura interna de -5°C y agitar durante 15 min. para proporcionar el compuesto del título.

### Preparación de 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etilpirrol-2-carboxilato de etilo



Etapa C: Transferir la suspensión de enolato de potasio (preparado en la Etapa C' anterior) por medio de un tubo del recipiente de 100 l y añadir en el recipiente de 400 l de la suspensión de cinc (preparada en la etapa C'' preparado anteriormente) durante 35 min. a una temperatura interna de -9 hasta -2°C. Agitar la mezcla de reacción a -4°C durante otras 3 horas. Calentarla hasta una temperatura interna de 20°C durante 10 horas y agitar a una temperatura interna de 20°C durante otras 3 horas. Filtrar la suspensión y lavar la torta del filtro con etanol (6 l). Limpiar las trazas de cinc del recipiente usando dilución de ácido clorhídrico acuoso. Concentrar el licor madre por destilación (Temperatura del recubrimiento = 55°C, presión, 130 mbar) hasta 28% de su volumen original. A una temperatura interna de 35 hasta 38°C, añadir 2-propanol (66 l) durante 10 minutos, seguido por agua (128 l) durante 18 minutos. Agitar la suspensión durante 10 min. a esta temperatura, a continuación enfriar hasta 25°C durante 4,5 horas y a continuación hasta 10°C durante 1,5 horas. Agitar a esta temperatura durante 6 horas. Filtrar la suspensión y lavar la torta del filtro con agua (51 l). Secar la torta del filtro bajo un flujo constante de nitrógeno durante 48 horas para proporcionar 12,48 kg del compuesto del título según el LOD (20,264 kg húmedo); cristales amarillos (LOD: 61,6%); rendimiento 84% sin corregir. Secar una parte del material húmedo (5,82 kg) en un rotovap a una temperatura del recubrimiento de 50°C (presión < 80 mbar) durante 7,5 horas para obtener 3,641 kg del compuesto del título como cristales amarillos; punto de fusión 209 hasta 211°C; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500,0 MHz): δ 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,77 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 12,66 (bs, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125,7 MHz): δ 13,65, 13,88, 60,16, 92,44, 115,41, 117,88, 121,25, 130,67, 131,25, 131,39, 131,84, 146,98, 159,41; Anal. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 55,35; H, 4,35; Br, 23,01; N, 8,07; O, 9,22. Hallado: C, 55,51; H, 4,37; Br, 22,99; N, 8,08; EM (EV+) 347; IR (KBr): 3283, 2217, 1659, 1519, 1484, 1424, 1282, 1187, 1010, 773 cm<sup>-1</sup>.

### Preparación de 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo

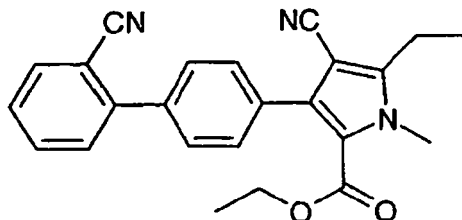


Etapa DI: Suspender 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etilpirrol-2-carboxilato de etilo (7,0 kg, 20,17 mol, 1 eq., preparado en la etapa C anterior) en acetona (70 l) en un reactor de 100 l. Añadir agua (0,7 l), yodometano (3,153 kg, 1,38 l, 22,21 mol, 1,1 eq.) y carbonato de potasio (5,58 kg, 40,37 mol, 2 eq.). Agitar la mezcla a 30°C durante 14 horas. Concentrar la mezcla de reacción eliminando 41 l de disolvente por destilación a 50°C bajo presión reducida. Añadir agua (55 l) lentamente durante 45 min. a 20 - 22°C. Enfriar la suspensión hasta 0°C en 1 hora y agitar durante otra hora a esta temperatura. Recoger el precipitado por filtración y lavar con una mezcla fría (0 - 5°C) de acetona/agua (1,2 + 3 l.) y a continuación con agua (4,2 l). Secar el producto en un evaporador rotativo de 100 l bajo presión reducida a 60°C durante 66 horas para obtener 7,133 kg del compuesto del título como un polvo beige (rendimiento: 98%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500,0 MHz): δ 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 125,7 MHz): δ 12,96, 13,44, 18,79, 60,16, 92,04, 115,22, 119,96, 121,12, 130,73, 131,58, 131,86, 132,05, 147,87, 159,82; Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 56,52; H, 4,74; Br, 22,12; N, 7,75; O, 8,86. Hallado: C, 56,32; H, 4,72; N, 7,73; IR (KBr): 3347, 2979, 2938, 2216, 1698, 1441, 1510, 1476, 1400, 1379, 1258, 1212, 1110, 771 cm<sup>-1</sup>.

#### Otra preparación de 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo

Etapa DII: En un matraz de 500 ml de base redonda se desgasea 3 veces una mezcla de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (20,00 g, 60,2 mmol, preparación 38), Pd(OAc)<sub>2</sub> (202 mg, 0,901 mmol, 0,0150 eq.), Ph<sub>3</sub>P (479 mg, 1,83 mmol, 0,0304 eq.) y cloruro de 1-hexilpiridinio (C<sub>6</sub>PyCl, 10,0 ml) alternando el sistema de vacío central (15 segundos) y nitrógeno. Se añade heptano desgaseado (200 ml) y la mezcla se mantiene bajo nitrógeno y se calienta hasta aproximadamente 80°C (casi hasta reflujo). Se deja enfriar la disolución resultante marrón hasta t<sub>a</sub>. Se añade ácido 4-bromofenilborónico (13,60 g, 67,66 mmol, 1,12 eq.) y se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (60,0 ml, 120 mmol, 2,00 eq.) degaseado. La mezcla se calienta a 84,5°C (reflujo) durante 5,5 horas bajo nitrógeno. Tras enfriar hasta t<sub>a</sub>, se añade agua (200 ml) y EtOAc (50 ml) y se agita durante aproximadamente 15 min. hasta que se separan las fases. La fase acuosa se extrae 3 veces con EtOAc (100 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra en el rotovap. Esto proporciona 21,3 g del compuesto del título bruto. Se añaden 42 ml de EtOH y 4 ml de THF al sólido y la mezcla se calienta hasta 60°C, punto en el que se disuelve todo. Se añaden ocho ml de agua a 60°C y la disolución se deja enfriar lentamente. Aproximadamente a 40°C comienzan a formarse los sólidos. Se enfría la mezcla hasta 28°C a continuación se coloca en un baño de hielo para enfriar hasta 8°C. Los sólidos se recogen por filtración y se aclara tres veces con EtOH frío (25 ml cada uno). El material húmedo se seca en un horno de vacío a 40°C para proporcionar 13,78 g del compuesto del título (rendimiento: 63%).

#### Preparación de 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo



Etapa E: Cargar un reactor de 100 l con 3-(4-bromofenil)-4-ciano-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (6,0 kg, 16,61 mol, 1 eq., preparado en la Etapa DI anterior), polvo de carbonato de potasio (5,050 kg, 36,54 mol, 2,2 eq.), THF (63 l, prueba de peróxido: < 0,5 mg/l) y agua (23 l). Degasear la mezcla burbujando con nitrógeno durante 20 min. (sensor de oxígeno: 0,01 ppm). Continuar burbujando con argón durante 24 min. (sensor de oxígeno: 0,01 ppm). Calentar la mezcla hasta 30°C y añadir ácido 2-cianofenilborónico (2,7 kg, 18,37 mol, 1,1 eq., preparado en la preparación 53). Degasear la mezcla continuando el burbujeo con argón durante otros 10 min. (sensor de oxígeno: 0,00 ppm). Añadir tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (25,33 g, 0,087 mol, 0,005 eq.) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (40,13 g, 0,044 mol, 0,0025 eq.) a 30°C. Agitar la mezcla resultante durante 50 min. a 30°C (se observa una reacción exotérmica hasta 45°C). Separar la fase acuosa y extraer con THF (17 l). Combinar las fases orgánicas (verde) y filtrar a través de Celite® (2,21 kg) húmedo con THF (9 l). Lavar la torta del filtro con THF (2 X 8,5 l). Filtrar la disolución orgánica combinada a través de un elemento de filtrado interno de carbón vegetal. Cambiar el elemento de filtrado después de la primera parte de la disolución. Aclarar los elementos del filtro dos veces con THF (9 l y 11 l). Concentrar la disolución naranja transparente resultante (133 l). Concentrar a presión reducida (temperatura del recubrimiento: 50°C) para eliminar 50 l del disolvente. Añadir una disolución de polvo de carbonato de potasio (233,9 g) en agua (23 l) a la mezcla residual. Continuar la destilación hasta que eliminar el THF y cese la destilación a una temperatura del recubrimiento de 50°C, 80 mbar de presión. Enfriar la suspensión hasta 20-22°C en 15 min. y agitar durante otros 25 min. Recoger el producto por filtración, lavar con agua (2 x 8,5 l), y secar a 50°C bajo presión reducida para obtener 6,112 kg del compuesto del título bruto. Suspender el compuesto del título bruto en acetato de etilo (29 l). Calentar la suspensión hasta reflujo durante 1 hora. Añadir heptano (30 l) durante un plazo de 35 min. a temperatura de reflujo. Enfriar la suspensión en 90 min. hasta 0°C y agitar a esa temperatura durante 30 min. Recoger el producto por filtración. Lavar con una mezcla de acetato de etilo (0°C) (6 l) y heptano (6 l). Secar a 50°C en un evaporador rotativo

## ES 2 324 044 T3

bajo presión reducida durante 9 horas para obtener 5,862 kg del compuesto del título como un polvo ligeramente amarillo (rendimiento: 92%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500,0 MHz):  $\delta$  1,08 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,37 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3H), 2,91 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,16 (q,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,69-7,73 (td, 1H), 7,81-7,83 (dd, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 125,7 MHz):  $\delta$  12,99, 13,79, 18,81, 33,47, 60,21, 92,04, 110,15, 115,40, 118,44, 120,15, 128,09, 128,25, 129,78, 130,09, 132,33, 133,21, 133,51, 133,90, 137,11, 144,03, 147,90, 159,99. Anal. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 75,17; H, 5,52; N, 10,96. Hallado: C, 75,26; H, 5,48; N, 11,08. IR (KBr): 3067, 2978, 2901, 2232, 2218, 1693, 1486, 1476, 1396, 1385, 1268, 1249, 1211, 1160, 1104, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

### Preparación del compuesto final del título

Etapa F: Cargar un reactor de 100 l con hidróxido de litio. $\cdot x\text{H}_2\text{O}$  (0,755 kg, 17,99 mol, 1,2 eq.) y agua (9 l). Añadir THF (23 l), metanol (6 l), y 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (5,722 kg, 15,05 mol, 1 eq., preparado en la etapa E anterior). Agitar la suspensión durante 24 horas a 23°C para obtener una solución homogénea. Filtrar la mezcla de reacción a través de un elemento de filtración interna de carbón vegetal. Aclarar el reactor y el elemento de filtración con agua (2 x 6 l). Enfriar el licor madre hasta 16°C y acidificar lentamente con HCl 1M (27 l, 1,8 eq.) durante 5 horas. Filtrar la suspensión blanca. Lavar la torta del filtro con agua (4 x 29 l) - suspender la torta del filtro cada vez para eliminar las sales de litio. Secar el producto a 35°C bajo presión reducida en el evaporador rotativo durante 9 horas para obtener 4,988 kg del compuesto final del título, ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, como un polvo blanco; la DRXP revela la Forma I polimorfa de más preferencia y una traza de Forma II polimorfa.

Dos polimorfos del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, según se hizo referencia anteriormente, se denominan Forma I y Forma II. Estos dos polimorfos están relacionados enantiotrópicamente con una temperatura de transición de aproximadamente 45°C, por debajo la que la Forma I es termodinámicamente más estable y por encima de la que la Forma II es termodinámicamente más estable.

Para asegurarse de que se obtiene la forma pura de cada fase, se recomienda la adición de etapas de suspensión para la conversión cuantitativa a la forma polimórfica deseada (suspender por debajo de la temperatura de transición para la conversión cuantitativa a la Forma I y por encima de la temperatura de transición para la conversión cuantitativa a la Forma II). Por ejemplo, para la conversión cuantitativa a la Forma I, se mezclan físicamente la Forma I (50 mg) y la Forma II (50 mg) y se suspende en acetona-agua (5 ml, 2:1 v/v) a 40°C durante aproximadamente 4 días. Para la conversión cuantitativa a la Forma II, se mezclan físicamente la Forma I (115 mg) y la Forma II (115 mg) y se suspende en acetona-agua (5 ml, 2:1 v/v) a 50°C durante aproximadamente 4 días.

*Control de polimorfos del compuesto final del título:* Suspender el ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico preparado anteriormente de manera directa en acetona (45 l) y agua (5 l). Calentar la suspensión hasta 40°C y agitar a esta temperatura durante 63 horas. Añadir agua (41 l) lentamente a la suspensión durante 8 horas a una temperatura interior de 38-39°C. Tras la adición, enfriar la suspensión hasta 20°C durante 90 min. y agitar durante otros 20 min. a esta temperatura. Recoger los cristales por filtración y presecar en el filtro de nutsche en una corriente de nitrógeno durante 14 h. Realizar el secado final en un evaporador rotativo de 100 l a 35°C y 1 mbar durante 5 horas para obtener 4,852 kg del compuesto final del título como un polvo blancuzco; (rendimiento: 91%) como polimorfo de Forma I sustancialmente puro.

*Control del tamaño de partículas del compuesto final del título:* Micronizar mediante colisión en fluido presurizado (Jet Mill) 4,774 kg del compuesto final del título, polimorfo de Forma I, preparado anteriormente de manera directa, usando una configuración que da un tamaño de partícula (D90) inferior a 12 micrómetros. Tras la micronización, homogeneizar por medio de un tambor rotativo durante la noche durante 10 horas para obtener 4,568 kg del compuesto final del título con tamaño de partícula: distribución bimodal con D90 de 20,1 mm. Repetir la micronización usando la misma configuración para obtener 4,072 kg del compuesto final del título con tamaño de partícula: distribución unimodal con D90 de 9,74 mm. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500,0 MHz):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3H), 2,87 (q,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,52 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,62 (t, 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,83 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 12,85 (s, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 125,7 MHz):  $\delta$  13,01, 18,83, 92,03, 110,00, 11,5,58, 118,57, 120,85, 128,05, 128,22, 129,90, 130,16, 131,82, 133,45, 133,53, 133,98, 136,85, 143,95, 147,58, 161,44. Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 74,35; H, 4,82; N, 11,82. Hallado: C, 74,10; H, 4,88; N, 11,75. IR (KBr): 2938, 2225, 1654, 1476, 1440, 1356, 1280, 1252, 1166, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

### Ejemplo A-75d

#### Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, sal dietanolamina

Se pesa ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (109 mg) en un vial de centelleo. La muestra se calienta hasta aproximadamente 60°C con agitación en 2 ml de acetona. Con presencia de una suspensión, se añade una equivalencia 1 molar de dietanolamina en 1 ml de metanol. Inmediatamente el lote se vuelve transparente. Se deja enfriar la disolución transparente hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se aísla a continuación la suspensión por filtración en vacío y el sólido se deja secar al aire para proporcionar el compuesto del título.

## Ejemplo A-75e

*Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, sal dietilamina*

- 5 Se pesa ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (103 mg) en un vial de centelleo. La muestra se calienta hasta aproximadamente 60°C con agitación en 2 ml de acetona. Con presencia de una suspensión, se añade una equivalencia 1 molar de dietanolamina en 1 ml de metanol. Inmediatamente el lote se vuelve transparente. Tras pocos minutos se produce la precipitación. Se deja agitar la suspensión a temperatura durante pocas horas y a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se aísla la suspensión por filtración en vacío y el sólido se deja secar al aire para proporcionar el compuesto del título.

## Ejemplo A-75f

- 15 *Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, sal de calcio*

- Se pesa ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (116 mg) en un vial de centelleo. La muestra se calienta hasta aproximadamente 60°C con agitación en 3 ml de metanol. Se añade una equivalencia 1 molar de NaOH, seguido por una equivalencia 0,5 molar de acetato de calcio para proporcionar un intercambio iónico. Se añade agua en gotas hasta que se observa una buena suspensión. Se deja agitar el sistema de disolventes a temperatura durante pocas horas y a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se aísla la suspensión por filtración en vacío y el sólido se deja secar al aire para proporcionar el compuesto del título.

- 25 Más específicamente, los procedimientos para la preparación de diversos polimorfos y solvatos del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico se exponen a continuación en los Ejemplos A-75I hasta A-75XI.

## 30 Ejemplo A-75I

*Preparación de la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

- Añadir 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo a un matraz de base redonda con una entrada de nitrógeno, termocupla y agitador magnético. Añadir THF (4,0 volúmenes), MeOH (1,0 volumen) y 1,20 eq. de LiOH 2N y agitar la mezcla de reacción a TA. Tras agitar durante 24 horas no queda material de partida. Añadir Darco (40% en peso) y agitar la suspensión durante 30 min. A continuación filtrar la mezcla de reacción a través de un tapón de Hyflo Super Cel® (aproximadamente 1,27 cm (1/2") de espesor) y aclarar 2 veces con 1 volumen de agua. Filtrar este filtrado inicial nuevamente a través de un filtro GF/F Whatman® para recoger partículas negras pequeñas que escapan a través de la primera filtración. Acidificar el filtrado *lentamente* con HCl 1N (1,5 eq. comparado con la adición de LiOH añadido) {la adición lenta es muy importante para el control de polimorfos - adición durante aproximadamente 90 min. en una escala de 100 g}. Agitar la suspensión lechosa durante 15 min. Filtrar la suspensión espesa a través de un frito de vidrio para obtener un sólido húmedo. Lavar este sólido húmedo 4 veces con 5 volúmenes de agua (rompiendo el vacío y agitando los sólidos con el agua cada vez). Colocar el sólido húmedo en un horno de vacío a 40°C durante la noche (aproximadamente 15 horas) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento: 92,2%).

## Ejemplo A-75II

- 50 *Preparación de la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

- Añadir ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico a un matraz de base redonda con una entrada de nitrógeno, termocupla y agitador magnético. Añadir acetona (9 volúmenes) y agua (1 volumen) y calentar la mezcla hasta 40°C. Si inicialmente el sólido aislado no es Forma I pura, mantener la suspensión a 40°C hasta que sólo esté presente la Forma I, según se detecta por medio de DRXP. A 40°C, añadir agua (8 volúmenes) lentamente (0,77 ml/min) para mantener la temperatura a 40°C. La adición de agua debe ser lenta para asegurar que sólo se forma la Forma I en la disolución. Una vez que se completa la adición de agua, retirar el calor y dejar enfriar la suspensión lentamente hasta temperatura ambiente. Una vez que la suspensión alcanza la temperatura ambiente, recoger el sólido por filtración para proporcionar el compuesto del título (90-95% de recuperación). Es importante no aclarar los sólidos porque esto puede inducir la formación de la Forma II si se forma algún sólido del disolvente de la trampa.

65

## Ejemplo A-75III

*Preparación de la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

5 La Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico puede cristalizarse directamente a altas temperaturas (aproximadamente por encima de 70°C) desde disolventes como isopropanol/heptano y acetonitrilo/agua. Por ejemplo, la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico puede prepararse de la siguiente manera: se disuelve la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (200 mg) en isopropanol (8 ml) aproximadamente a 73°C. A 81°C, se añade gradualmente  
10 heptano (15 ml). La cristalización se produce con la adición de heptano (aproximadamente 3 ml) aproximadamente a 79°C. El compuesto del título se aísla de la suspensión caliente por filtración en vacío.

## Ejemplo A-75IV

*Preparación de la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Se disuelve la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (200 mg) en acetonitrilo (4 ml) aproximadamente a 79°C. A 81°C, se añade gradualmente agua (15 ml). La cristalización se produce  
20 con la adición de aproximadamente 6 ml de agua aproximadamente a 79°C. El compuesto del título se aísla de la suspensión caliente por filtración en vacío.

## Ejemplo A-75V

*Preparación de la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Se disuelve la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (400 mg) en isopropanol (16 ml) aproximadamente a 73°C. A 82°C se añade gradualmente heptano (20 ml). Con la adición de  
30 aproximadamente 20 ml heptano aproximadamente a 76°C se produce la cristalización. El compuesto del título se aísla de la suspensión caliente por filtración en vacío.

## Ejemplo A-75VI

*Preparación de la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Combinar ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (3,1144 g) con n-propanol (25 ml) y calentar la mezcla hasta reflujo. Añadir más n-propanol para obtener una disolución a reflujo (se añaden 6 ml más de n-propanol, usándose un total de 31 ml de n-propanol). Enfriar la reacción hasta una temperatura inferior a la de reflujo, y dejar que se produzca la cristalización. Enfriar la mezcla lentamente a ta, a continuación hasta 0°C y mantener a esa temperatura durante 1 hora. Filtrar y aclarar con n-propanol frío (0°C), y secar en vacío a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido cristalino (2,9286 g, 94%).

## Ejemplo A-75VII

*Preparación de la Forma III del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

50 Se hidroliza 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo usando LiOH (1,2 eq.) en THF (10 volúmenes), metanol (2 volúmenes) y agua (3 volúmenes). Una vez que se consumen el etiléster de partida y el metiléster intermedio (de la transesterificación con el metanol), se trata la mezcla de reacción con Darco (carga de 20% en peso) y se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se filtra sobre una almohadilla de Hi-Flo y el filtrado se vuelve a filtrar a través de papel GFF para asegurar la eliminación completa de Darco. El filtrado  
55 se concentra en vacío para eliminar el THF, el metanol y el etanol, dejando una suspensión acuosa de carboxilato. Este carboxilato de litio se disuelve en etanol (6 volúmenes) y se trata con ácido acético (1,5 eq.). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a continuación se filtra. Los sólidos se aclaran con 4 x 10 volúmenes agua y se seca en vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título.

## Ejemplo A-75VIII

*Preparación de la Forma IV del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

65 Se disuelve ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (2,0 g) en una mezcla de acetona (300 ml) y agua (200 ml) a TA y se liofiliza para producir un sólido suave, bastante estático del compuesto del título.

## ES 2 324 044 T3

### Ejemplo A-75IX

*Preparación del solvato de monodimetilformamida del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Se disuelve ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (279 mg) en una mezcla 1:1:1 v/v/v (6 ml) de DMF/MIPK/acetona a TA. Se añade heptano (12 ml) a la disolución transparente. Tras agitar la disolución durante aproximadamente 24 horas, se aísla el sólido por filtración en vacío para proporcionar el compuesto del título.

Como alternativa, se disuelve ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (200 mg) en una mezcla 1:1 v/v (2 ml) de DMF/MIPK a TA. La adición de heptano (2 ml) causa la separación de fases. Con la adición de acetona (1 ml) se forma una disolución homogénea. Con la adición de heptano (0,5 ml) se produce la cristalización. A continuación se añade un total de aproximadamente 18 ml de heptano para aumentar el rendimiento, y se aísla el compuesto del título como un sólido granular.

### Ejemplo A-75X

*Preparación de solvato de dimetilsulfóxido del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Se suspende ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, Forma I (300 mg) a TA en una mezcla 1:1 v/v (8 ml) de DMSO-H<sub>2</sub>O durante aproximadamente 22 horas, dando el compuesto del título como un sólido granular, grumoso.

### Ejemplo A-75XI

*Preparación de solvato de hemidimetilsulfóxido del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

Se disuelve ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico (200 mg) en DMSO (1 ml) a TA. Con la adición de H<sub>2</sub>O (aproximadamente 1 ml) se observa cristalización. Se añade un total de 10 ml de H<sub>2</sub>O. La filtración en vacío proporciona el compuesto del título como un sólido grumoso.

*Datos de difracción de rayos X de polvo (DRXD) y datos de RMN de estado sólido (RMN es) para el ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, Formas I y II*

A continuación se caracterizan dos polimorfos del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico, denominados Forma I y Forma II.

Usando DRXP, la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico puede caracterizarse por la presencia de picos de diagnóstico en 11,0° y 28,8° en 2-theta. Además, también es característica de la Forma I la presencia de picos en 7,6°, 12,2°, 22,5° y 25,7° en 2-theta. Los patrones anteriores se obtuvieron a partir de una fuente de radiación de cobre ( $\lambda = 1,54056$  Å) a temperatura ambiente. La tabla siguiente proporciona otros picos de diagnóstico en 2-theta e intensidades relativas para la Forma I.

*Datos de DRXP para la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

| Ángulo<br>(°2-theta) | I/I <sub>0</sub> (%) |
|----------------------|----------------------|
| 7,6                  | 87,0                 |
| 11,0                 | 96,3                 |
| 12,2                 | 82,5                 |
| 14,2                 | 11,8                 |
| 15,3                 | 5,1                  |
| 16,1                 | 14,1                 |
| 16,6                 | 4,8                  |

## ES 2 324 044 T3

(Continuación)

| Ángulo<br>(°2-theta) | I/I <sub>0</sub> (%) |
|----------------------|----------------------|
| 17,9                 | 18,2                 |
| 19,3                 | 6,3                  |
| 20,0                 | 4,0                  |
| 20,6                 | 8,4                  |
| 21,6                 | 14,0                 |
| 22,5                 | 45,0                 |
| 24,3                 | 4,9                  |
| 25,7                 | 100,0                |
| 27,3                 | 13,8                 |
| 27,8                 | 8,2                  |
| 28,8                 | 28,5                 |

Usando DRXP, puede identificarse la Forma II por la presencia de picos de diagnóstico en 8,3°, 10,0°, 16,4°, y 29,4° en 2-theta. Además, la presencia de picos en 7,5°, 12,3° y 22,7° en 2-theta también es característica de la Forma II. Los patrones anteriores se obtuvieron de una fuente de radiación de cobre ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) a temperatura ambiente. La tabla siguiente proporciona otros picos de diagnóstico en 2-theta e intensidades relativas para la Forma II.

*Datos de DRXP para la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico*

| Ángulo<br>(°2-theta) | I/I <sub>0</sub> (%) |
|----------------------|----------------------|
| 7,5                  | 19,8                 |
| 8,3                  | 9,4                  |
| 10,0                 | 16,7                 |
| 12,3                 | 82,5                 |
| 14,5                 | 5,3                  |
| 15,1                 | 11,2                 |
| 15,5                 | 5,7                  |
| 15,7                 | 5,6                  |
| 16,4                 | 23,3                 |
| 17,3                 | 5,7                  |
| 20,3                 | 13,0                 |
| 21,9                 | 13,3                 |
| 22,7                 | 100,0                |
| 25,2                 | 9,7                  |
| 25,8                 | 9,4                  |
| 29,4                 | 20,7                 |

## ES 2 324 044 T3

Para referencia al error de  $\pm 0,1^\circ$  en 2-theta en los datos de DRXP, véase por ejemplo, The United States Pharmacopeia N° 23, National Formulary N° 18, páginas 1843-1844, 1995. Esta referencia también proporciona información con respecto a los efectos de la orientación de preferencia, es decir, mientras que las intensidades relativas de los picos pueden variar por cambios en el hábito cristalino; las posiciones características de los picos del polimorfo permanecen inalteradas.

Los anteriores patrones de DRXP se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvo Siemens D5000, equipado con una fuente de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) y un detector de Si (Li) de estado sólido Kevex, que funciona a 50 kV y 40 mA. Cada muestra se explora entre  $3^\circ$  y  $40^\circ$  en 2-theta, con un tamaño de etapa de 0,02 en 2-theta y una velocidad de barrido mínima de 9,0 segundos/etapa, con rendijas de divergencia y recepción de 1 mm y una rendija de detector de 0,1 mm. El polvo seco se empaqueta en un soporte de muestras de bajo fondo y se obtiene una superficie suave usando un portaobjetos de vidrio. Se recogen dos patrones, el primero como se recibe, y el segundo con mica 675 de NIST convencional para calcular los valores d reales.

Las Formas I y II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico también se analizan por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido (RMN de ee).

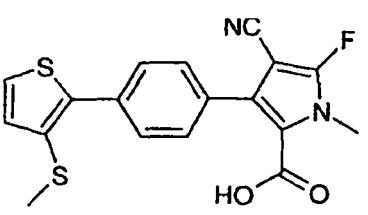
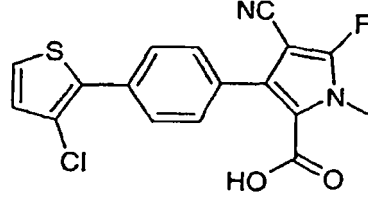
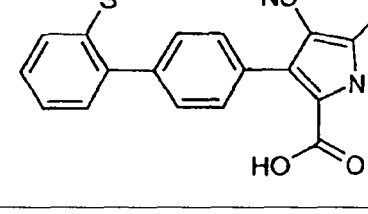
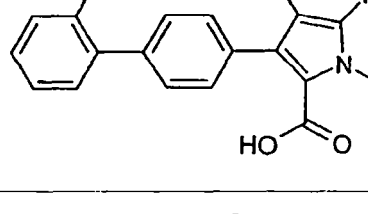
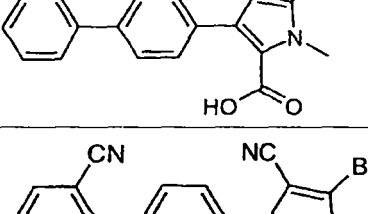
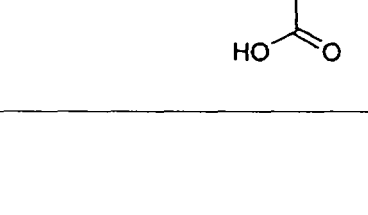
El espectro para la Forma I del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico está compuesta de picos de diagnóstico isotrópico en los siguientes desplazamientos químicos: 113,3, 125,6, 132,7, 139,1 y 147,2 ppm. Además, los picos isotrópicos en los siguientes desplazamientos químicos (118,1, 129,5, 136,9 y 144,0 ppm) también son característicos de la Forma I. El espectro para la Forma II del ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-5-etil-1-metilpirrol-2-carboxílico está compuesto de picos de diagnóstico isotrópico en los siguientes desplazamientos químicos: 110,6, 134,1 y 150,8 ppm. Además, los picos isotrópicos en los siguientes desplazamientos químicos (118,3, 129,8, 130,8, 137,3 y 144,0 ppm) también son característicos de la Forma II.

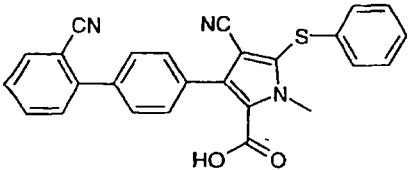
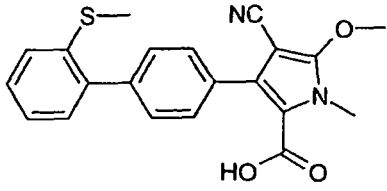
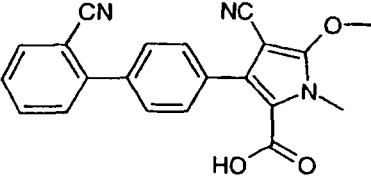
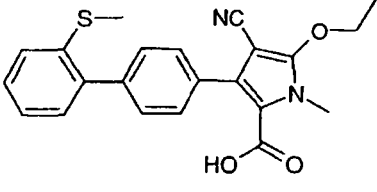
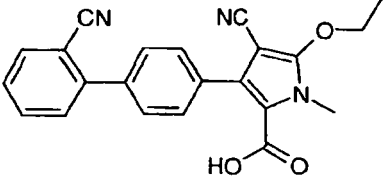
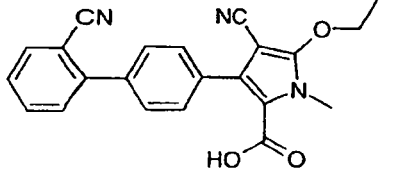
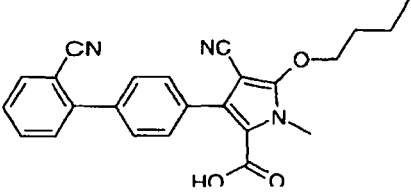
Los espectros de RMN (RMN de estado sólido o RMN ee) de  $^{13}\text{C}$  de polarización cruzada/giro de ángulo mágico (CP/MAS) se obtienen usando un espectrómetro de RMN de 400 MHz de Varian Unity Inova, que funciona a una frecuencia de carbono de 100,578 MHz y está equipado con un accesorio completo de sólidos y una sonda T3 Chemagnetics de 4,0 mm. Se usa polarización cruzada de amplitud en rampa (RAMPCP) a 62 kHz y desacoplamiento TPPM a 70 kHz. Los parámetros de adquisición son los siguientes: f. r. protón  $90^\circ$ , amplitud de pulso  $4,0 \mu\text{s}$ , tiempo de contacto 3,0 ms, tiempo de repetición de pulso 10 s, frecuencia de MAS 10 kHz, amplitud de espectro 50 kHz, y tiempo de adquisición 50 ms. Los desplazamientos químicos se refieren al grupo metilo de hexametilbenceno ( $\delta = 17,3 \text{ ppm}$ ) por reemplazo de muestra.

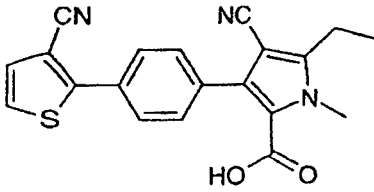
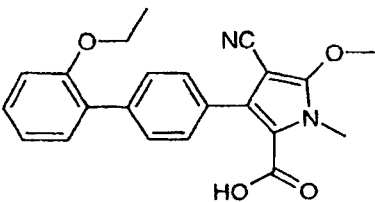
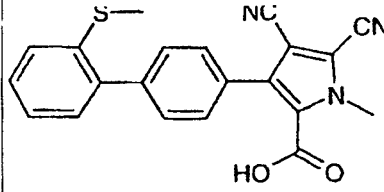
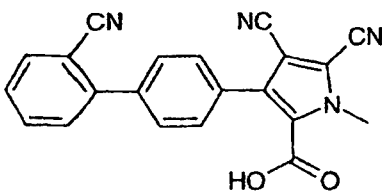
Preparar los siguientes ácidos carboxílicos que se presentan en la Tabla A-2 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TII.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA A-2

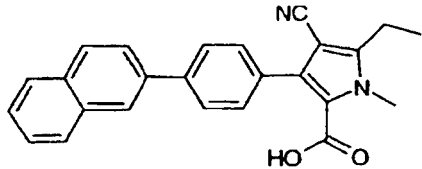
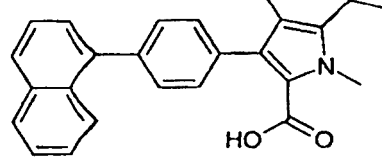
| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                    | M.P.  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-212 |    | espectro de masas<br>(m/e) 373,0 (M+1)   | E-259 |
| A-213 |    | espectro de masas<br>(m/e): 378,0 (M+18) | E-260 |
| A-214 |   | espectro de masas<br>(m/e): 365,0 (M-1)  | E-261 |
| A-215 |  | espectro de masas<br>(m/e): 344,0 (M-1)  | E-262 |
| A-216 |  | espectro de masas<br>(m/e): 386,0 (M-1)  | E-268 |
| A-217 |  | espectro de masas<br>(m/e): 404,0 (M-1)  | E-266 |

|       |                                                                                     |                                                                                                  |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A-218 |    | espectro de masas<br>(m/e): 436,1 (M)                                                            | E-269 |
| A-219 |    | espectro de masas<br>(m/e): 377,2 (M-1)                                                          | E-261 |
| A-220 |    | espectro de masas<br>(m/e): 356,1 (M-1)                                                          | E-262 |
| A-221 |  | espectro de masas<br>(m/e): 393,1(M-1).<br>Fr = 0,2 (MeOH al<br>10% en cloruro de<br>metileno).  | E-261 |
| A-222 |  | espectro de masas<br>(m/e): 370,0(M-1).<br>Fr = 0,2 (MeOH al<br>10% en cloruro de<br>metileno).  | E-262 |
| A-223 |  | espectro de masas<br>(m/e): 384,1(M-1).<br>Fr = 0,3 (MeOH al<br>10% en cloruro de<br>metileno).  | E-262 |
| A-224 |  | espectro de masas<br>(m/e): 398,1 (M-1).<br>Fr = 0,4 (MeOH al<br>10% en cloruro de<br>metileno). | E-262 |

|       |                                                                                    |                                          |       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
| A-225 |   | espectro de masas<br>(m/e): 360,0 (M-1)  | E-264 |
| A-226 |   | espectro de masas<br>(m/e): 375,2 (M-1)  | E-263 |
| A-228 |   | espectro de masas<br>(m/e): 374,0 (M+1). | E-270 |
| A-229 |  | espectro de masas<br>(m/e): 351,0 (M-1). | E-271 |

Preparar los siguientes ácidos carboxílicos que se presentan en la Tabla A-3 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TIII.

TABLA A-3

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos               | M.P. |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|
| A-230 |  | EM (m/e): 379 (M-1) | E-44 |
| A-231 |  | EM (m/e): 381 (M+1) | E-45 |

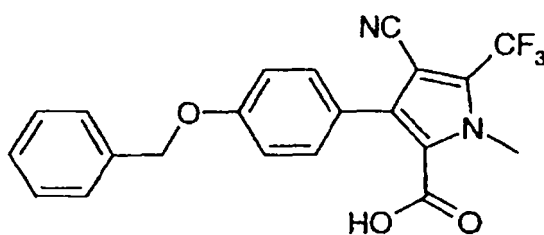
Preparar los siguientes ácidos carboxílicos que se presentan en la Tabla A-4 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TIV.

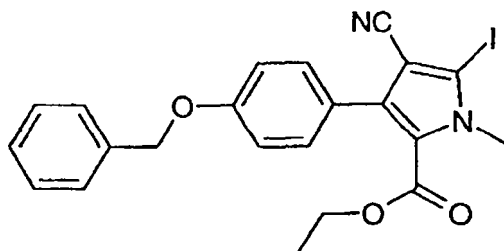
TABLA A-4

| Ej.   | Estructura | Datos                    | M.P.  |
|-------|------------|--------------------------|-------|
| A-232 |            | EM (m/e): 453,1<br>(M+1) | E-206 |
| A-233 |            | EM (m/e): 333,1<br>(M+1) | E-39  |
| A-234 |            | EM (m/e): 333,1<br>(M+1) | E-40  |
| A-235 |            | EM (m/e): 357,1<br>(M+1) | E-41  |
| A-236 |            | EM (m/e): 333,1<br>(M+1) | E-42  |

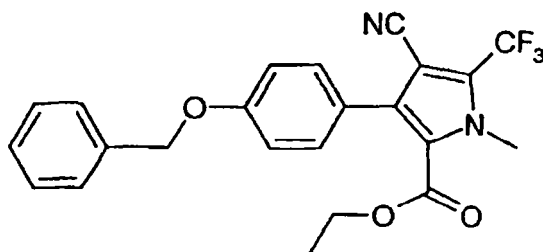
## Ejemplo A-237

Preparación de ácido 4-ciano-1-metil-3-[4-(fenilinetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxílico



*Preparación de 4-ciano-5-yodo-1-metil-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*

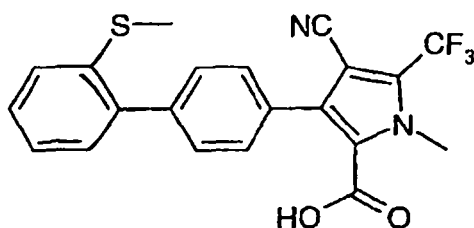
Esquema XXIII, etapa D: Preparar el compuesto del título de una manera análoga a los procedimientos expuestos en el Esquemas VIII o XVI: Añadir N-yodo-succinamida (1,0 mmol) a una disolución de etiléster del ácido -(4-benciloxi-fenil)-4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo E-6a o E-6b) en cloruro de metileno en un baño de hielo. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. A continuación lavar la reacción con agua mientras se extrae con cloruro de metileno. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo en una columna de sílice empaquetado previamente eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título.

*Preparación de 4-ciano-1-metil-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*

Esquema XXIII, etapa E: colocar 4-ciano-5-yodo-1-metil-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 mmol, preparado anteriormente de manera directa), bromuro de cobre (0,2 mmol), y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato de metilo (2,0 mmol) en un matraz de base redonda y añadir dimetilformamida. Calentar rápidamente la reacción en agitación hasta reflujo durante 45 minutos, tras cuyo tiempo retirar el calor y lavar con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar los extractos orgánicos con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno, acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título.

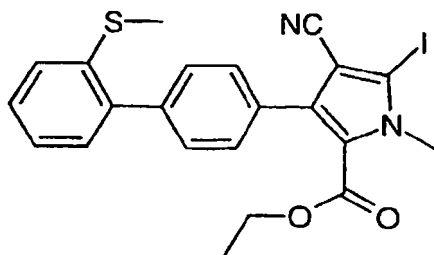
*Preparación del compuesto final del título*

Esquema VI: A una disolución de 4-ciano-1-metil-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, (1,0 mmol) en etanol/THF 1:1, añadir NaOH 2N (4,0 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluir en cloruro de metileno y lavar con ácido clorhídrico 1N. Concentrar la fase orgánica en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con acético ácido, acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto final del título. EM (m/e): 418,1 (M+18) 399,0 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  13,59 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)

*Ejemplo A-238**Preparación de ácido 4-ciano-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxílico*

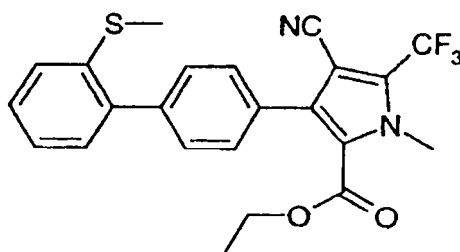
## ES 2 324 044 T3

### Preparación de 4-ciano-5-yodo-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo



Esquema XXIII, etapa D: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se prepara el compuesto del título yodinando 4-ciano-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo (preparado en el ejemplo E-19) con N-yodo-succinamida.

### Preparación de 4-ciano-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo



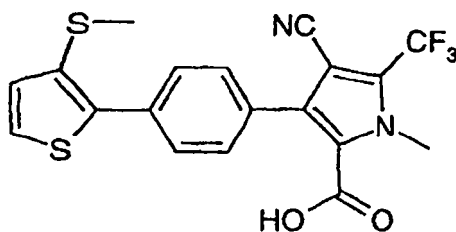
Esquema XXIII, etapa E: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se trata el 4-ciano-5-yodo-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con bromuro de cobre y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,0 mmol) en DMF para proporcionar el compuesto del título.

### Preparación del compuesto final del título

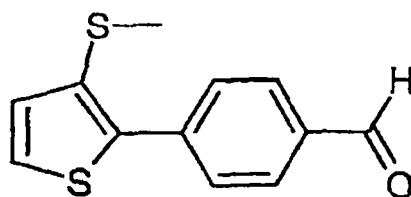
Esquema VI: De una manera análoga a la última etapa del ejemplo A-237, se hidroliza el 4-ciano-1-metil-3-[4-(2-metiltiofenil)fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, para proporcionar el compuesto final del título. EM (m/e): 417,0 (M+1) 434,0 (M+1) 415 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,36 (s, 4H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

### Ejemplo A-239

### Preparación de ácido 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxílico



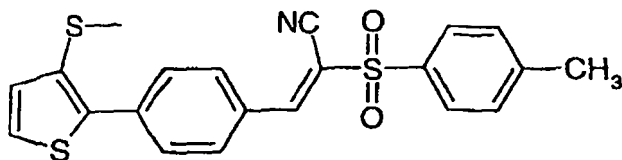
### Preparación de 4-(3-metiltio-2-tienil)benzaldehído



## ES 2 324 044 T3

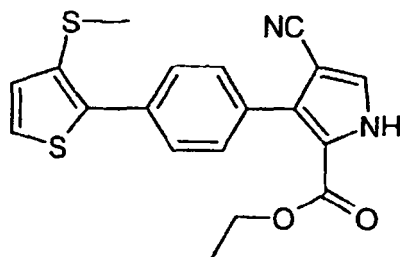
A una disolución en agitación de 2-yodo-3-metiltiofeno (1,0 mmol, preparado en la preparación 2) y ácido 4-formilfenil borónico (1,5 mmol) en dioxano, se le añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,044 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2M (5,0 mmol). Calentar la reacción hasta 90°C durante 18 horas. Tras este tiempo, retirar el calor y lavar la reacción con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título.

*Preparación de 2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]prop-2-enonitrilo*



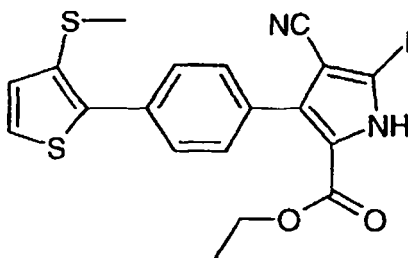
Esquema I, Etapa A: Añadir piperidina (0,05 mmol) y ácido acético (0,3 mmol) a una disolución en agitación de 4-(3-metiltio-2-tienil)benzaldehído (1,0 mmol, preparado anteriormente de manera directa) y p-toluensulfonylacetonitrilo (1,0 mmol) en tolueno. Calentar la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 horas mientras se usa una trampa de Dean-Stark, retirar el calor y concentrar la reacción en vacío. El material bruto puede llevarse en la siguiente etapa sin otra purificación.

*Preparación de 4-ciano-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*

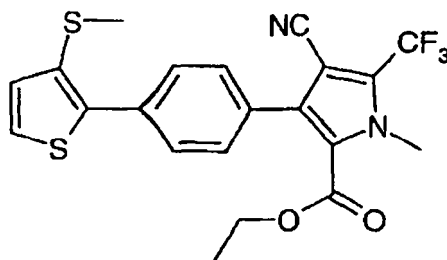


Esquema I, Etapa B: Añadir cianoacetato de etilo (1,0 mmol) y 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (1,0 mmol) a una disolución de 4-ciano-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 mmol, preparado anteriormente de manera directa) en THF. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación lavar la reacción con agua mientras se extrae con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas con sulfato de sodio, decantar y concentrar en vacío para proporcionar el compuesto del título.

*Preparación de 4-ciano-5-yodo-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*



Esquema XXIII, etapa A: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se prepara el compuesto del título por yodinación de 4-ciano-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con N-yodo-succinamida.

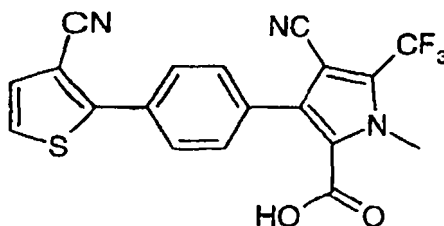
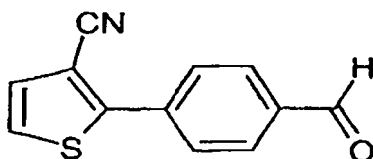
*Preparación de 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*

Esquema XXIII, etapa B: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se trata el 4-ciano-5-yodo-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con bromuro de cobre y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de etilo (2,0 mmol) en DMF para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 468,0 (M+18); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,70 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,08 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

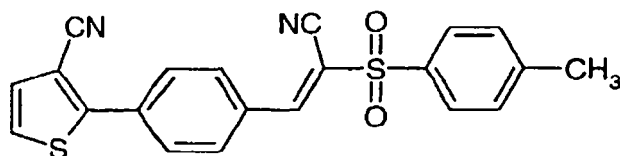
*Preparación del compuesto final del título*

Esquema VI: De una manera análoga a la última etapa del ejemplo A-237, se hidroliza 4-ciano-1-metil-3-[4-(3-metiltio(2-tienil))fenil]-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, para proporcionar el compuesto final del título. EM (m/e): 440,0 (M+18) 421,0 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,68 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

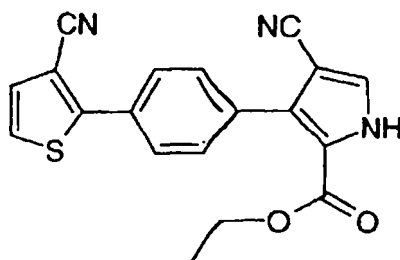
## Ejemplo A-240

*Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxílico**Preparación de 2-(4-formilfenil)tiofen-3-carbonitrilo*

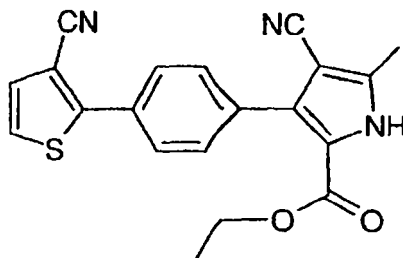
De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-239, se prepara el compuesto del título a partir de ácido 2-yodo-3-ciano-tiofeno y ácido 4-formilfenil borónico.

*Preparación de 2-(4-{2-ciano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]vinil}fenil)tiofen-3-carbonitrilo*

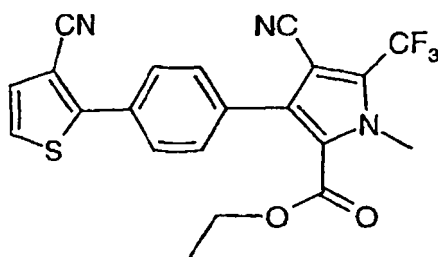
Esquema I, etapa A: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-239, se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-formilfenil)tiofen-3-carbonitrilo, preparado anteriormente de manera directa, y p-toluenosulfonilacetronitrilo.

*Preparación de 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo*

Esquema I, Etapa B: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-239, se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-{2-cian-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]vinil}fenil)tiofen-3-carbonitrilo, preparado anteriormente de manera directa, cianoacetato de etilo y 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno.

*Preparación de 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]-5-yodopirrol-2-carboxilato de etilo*

Esquema XXIII, etapa A: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se prepara el compuesto del título por yodinación de 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con N-yodo-succinamida.

*Preparación de 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo*

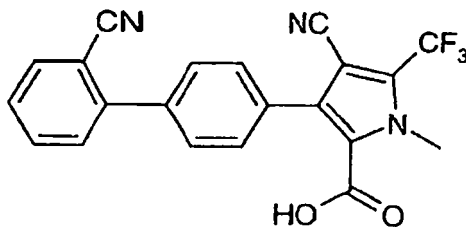
Esquema XXIII, etapa B: De una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-237, se trata el 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]-5-yodopirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, con bromuro de cobre y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (2,0 mmol) en DMF para proporcionar el compuesto del título.

*Preparación del compuesto final del título*

Esquema VI: De una manera análoga a la última etapa del ejemplo A-237, se hidroliza el 4-ciano-3-[4-(3-ciano(2-tienil))fenil]-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxilato de etilo, preparado anteriormente de manera directa, para proporcionar el compuesto final del título. EM (m/e): 419,0 (M+1) 400,0 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,84 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,11 (s, 3H).

## Ejemplo A-241

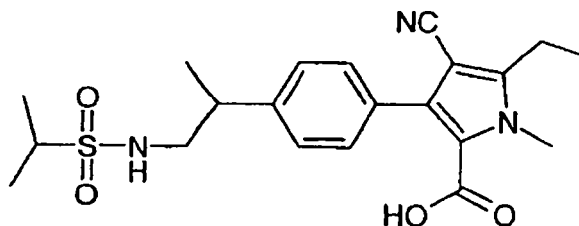
Preparación de ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico



Esquema VI: De una manera análoga a la última etapa del ejemplo A-237, se hidroliza el etiléster del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-278, para proporcionar el compuesto del título. EM (m/e): 413,0 (M+18); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71-7,52 (m, 6H), 4,01 (s, 3H).

## Ejemplo A-242

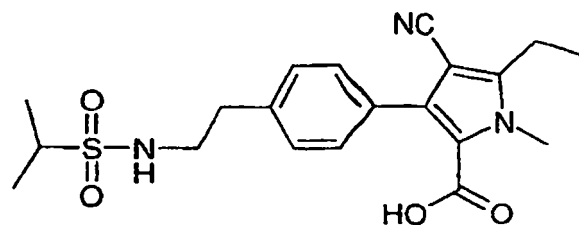
Preparación de ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TI usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-281. Espectro de masas (EV-) = 416,4 (M-1).

## Ejemplo A-243

Preparación de ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

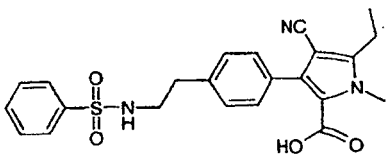
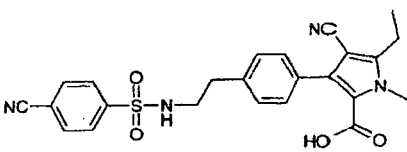
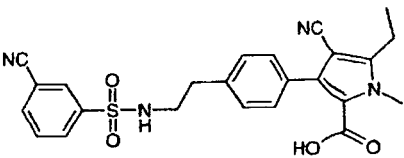
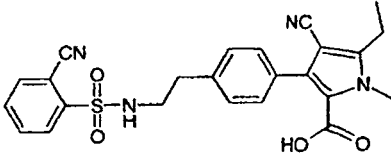


Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TI usando etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado en el ejemplo E-282). Espectro de masas (EV-) = 402,4 (M-1).

Preparar los siguientes ácidos carboxílicos que se presentan en la Tabla A-5 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento TIV a partir los ésteres correspondientes.

# ES 2 324 044 T3

TABLA A-5

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                   | M.P.  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| A-244 |    | espectro de masas(m/e):<br>436,0(M-1).  | E-287 |
| A-245 |    | espectro de masas(m/e):<br>461,0 (M-1). | E-288 |
| A-246 |   | espectro de masas(m/e):<br>461,0(M-1).  | E-289 |
| A-247 |  | espectro de masas(m/e):<br>463,0(M+1)   | E-290 |

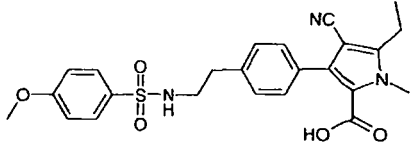
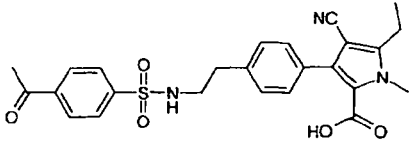
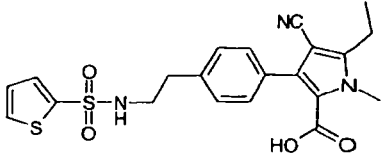
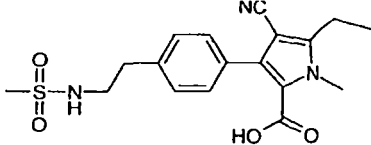
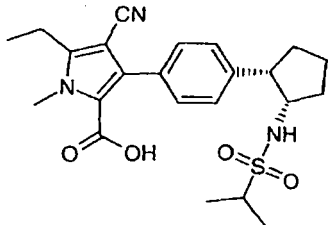
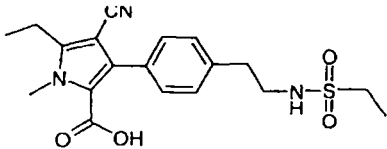
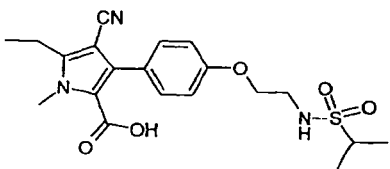
# ES 2 324 044 T3

TABLA A-5 (continuación)

| Ej.   | Estructura | Datos                                  | M.P.  |
|-------|------------|----------------------------------------|-------|
| A-248 |            | espectro de masas(m/e):<br>454,0(M-1). | E-291 |
| A-249 |            | espectro de masas(m/e):<br>454,0(M-1). | E-292 |
| A-250 |            | espectro de masas(m/e):<br>454,0(M-1). | E-293 |
| A-251 |            | espectro de masas(m/e):<br>470,0(M-1). | E-294 |
| A-252 |            | espectro de masas(m/e):<br>470,0(M-1). | E-295 |
| A-253 |            | espectro de masas(m/e):<br>470,0(M-1). | E-296 |
| A-254 |            | espectro de masas(m/e):<br>450,0(M-1). | E-297 |

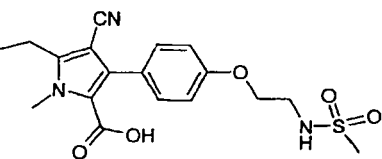
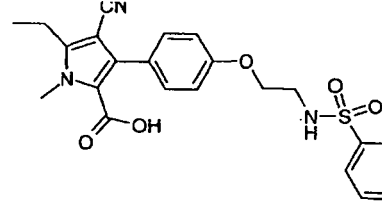
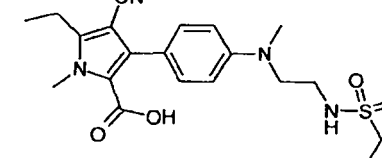
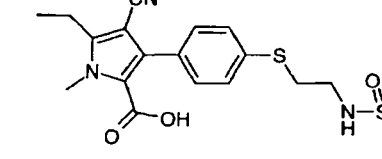
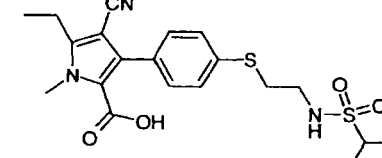
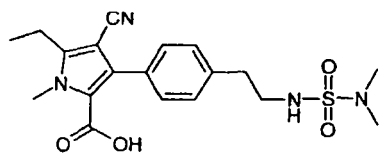
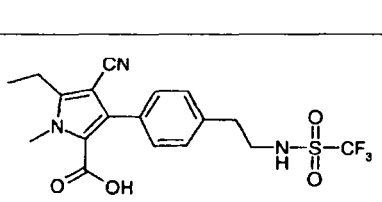
ES 2 324 044 T3

TABLA A-5 (continuación)

| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                  | M.P.  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| A-255 |    | espectro de masas(m/e):<br>466,5(M-1). | E-298 |
| A-256 |    | espectro de masas(m/e):<br>478,5(M-1). | E-299 |
| A-257 |    | espectro de masas(m/e):<br>442,0(M-1). | E-300 |
| A-258 |   | espectro de masas(m/e):<br>374,0(M-1). | E-284 |
| A-259 |  | espectro de masas(m/e):<br>442,2(M-1). | E-286 |
| A-260 |  | Espectro de masas(m/e):<br>388,1(M-1). | E-285 |
| A-261 |  | Espectro de masas(m/e):<br>418,1(M-1). | E-301 |

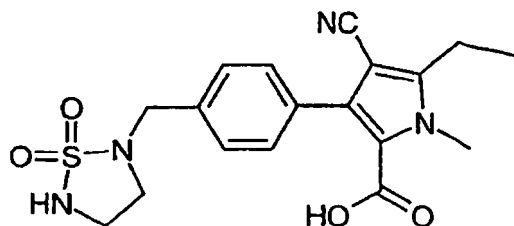
# ES 2 324 044 T3

TABLA A-5 (continuación)

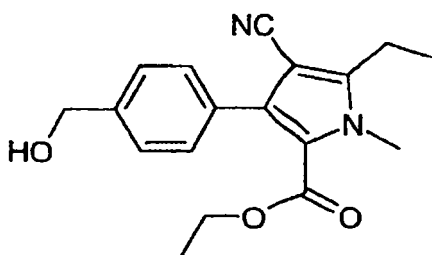
| Ej.   | Estructura                                                                          | Datos                                   | M.P.  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| A-262 |    | Espectro de masas(m/e):<br>390,1(M-1).  | E-302 |
| A-263 |    | Espectro de masas(m/e):<br>452,1(M-1).  | E-303 |
| A-264 |    | Espectro de masas(m/e):<br>433,1(M+1)   | E-304 |
| A-265 |  | Espectro de masas(m/e):<br>406,0(M-1).  | E-305 |
| A-266 |  | Espectro de masas(m/e):<br>434,01(M-1). | E-306 |
| A-267 |  | espectro de masas(m/e):<br>405,4(M+1)   | E-307 |
| A-268 |  | espectro de masas(m/e):<br>430,0 (M+1)  | E-308 |

## Ejemplo A-269

Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,5]tiadiazolidin-2-ilmetil)-fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

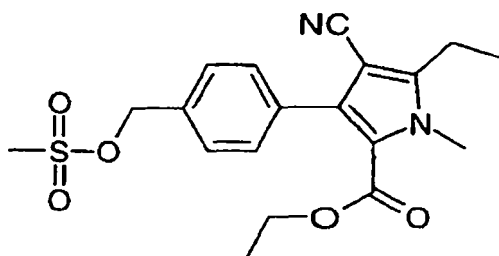


Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



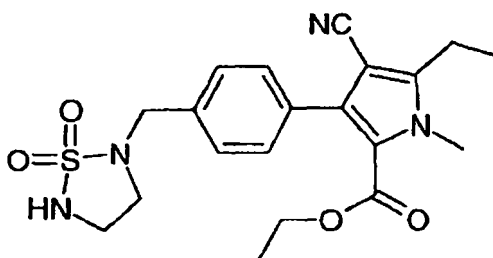
Etapa 1: Añadir alcohol 4-bromobencílico (0,224 g, 1,2 mmol) a una mezcla de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (preparación 50, 0,332 g, 1,0 mmol), complejo bis (difenilfosfina)ferroceno paladio(II) dicloruro (1:1) diclorometano (0,041 g, 0,05 mmol) y fluoruro de cesio (0,456 g, 3,0 mmol) en dimetoxietano (5 ml) bajo una atmósfera de argón en un tubo de reacción. Cerrar el tubo y calentar hasta 90°C durante 5 min. Añadir más dimetoxietano (5 ml) y calentar hasta 90°C durante 1,5 horas. Enfriar, añadir acetona y filtrar a través de un cartucho de gel de sílice Isolute® eluyendo con acetona. Recoger todas las fracciones con el producto deseado y purificar por medio del cartucho de gel de sílice Strata® eluyendo con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite espeso incoloro (0,245 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)): 7,40-7,33 (m, 4H); 4,73 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,85 (q, J = 7,7 Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3(4-metanosulfoniloximetil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Etapa 2: Añadir trietilamina (0,053 g, 0,53 mmol) a una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,15 g, 0,48 mmol, preparado anteriormente de manera directa) en diclorometano (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno, seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,06 g, 0,53 mmol). Agitar a 0°C durante 1,5 h. Añadir agua helada y diclorometano. Separar las fases y lavar las orgánicas con agua. Combinar las fases acuosas y extraer la fase acuosa con más diclorometano. Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar (sulfato de sodio), filtrar y concentrar en vacío, para dar 0,181 g del compuesto del título para uso sin otra purificación. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)): 7,46-7,38 (m, 4H); 5,28 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(1,1-dioxo-1 λ<sup>6</sup>-[1,2,5]tiadiazolidin-2-ilmetil)fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



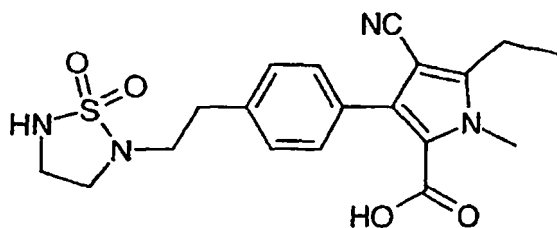
Etapa 3: Añadir carbonato de potasio (0,032 g) y 1,1-dióxido de [1,2,5]tiadiazolidina (0,028 g) a una disolución de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3(4-metanosulfoniloximetil-fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,23 mmol, preparado anteriormente de manera directa) en DMF anhidro bajo nitrógeno y agitar a temperatura ambiente durante la noche y a continuación a 70°C durante 5 horas. Añadir más 1,1-dióxido de [1,2,5]tiadiazolidina (0,028 g) y seguir agitando a 70°C durante la noche. Enfriar y añadir acetato de etilo y HCl acuoso 1,2 M. Separar las fases y lavar las orgánicas con más HCl acuoso 1,2 M (x2). Extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar los orgánicos combinados con salmuera, secar (sulfato de sodio) y concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio del cartucho de gel de sílice Strata® y posteriormente con ISCO eluyendo con hexano-acetato de etilo para dar 0,035 g del compuesto del título para uso en la etapa siguiente sin otra purificación. Espectro de masas IEV negativa (m/z): 415 (M-1).

#### *Preparación del compuesto final del título*

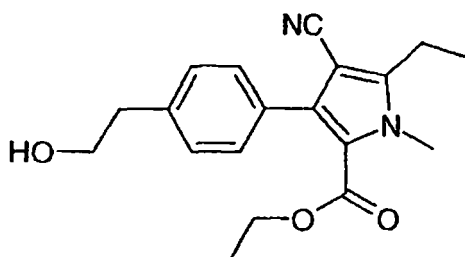
Etapa 4: Añadir hidróxido de litio (disolución acuosa 2,5 M, 0,25 ml) a etiléster del ácido 4-ciano-3-[4-(1,1-dioxo-1 λ<sup>6</sup>-[1,2,5]tiadiazolidin-2-ilmetil)-fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (material preparado anteriormente de manera directa) en EtOH (1,0 ml) y calentar a 60°C durante 30 min. Eliminar EtOH bajo presión reducida y acidificar con HCl acuoso 1,2 M. Añadir acetona hasta obtener una disolución transparente y concentrar en vacío sobre Celite®. Purificar usando un cartucho de gel de sílice Strata® eluyendo con hexano-EtOAc y finalmente con EtOAc-TFA (1%) para dar el compuesto final del título (0,009 g). Espectro de masas IEV negativa (m/z): 387 (M-1).

#### *Ejemplo A-270*

*Preparación de ácido 4-ciano-3-[4-[2-(1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-[1,2,5]tiadiazolidion-2-il)etil]-fenil]-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*

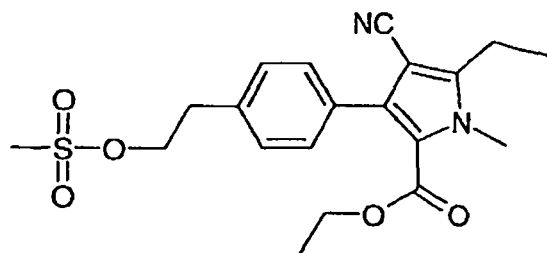


*Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico*



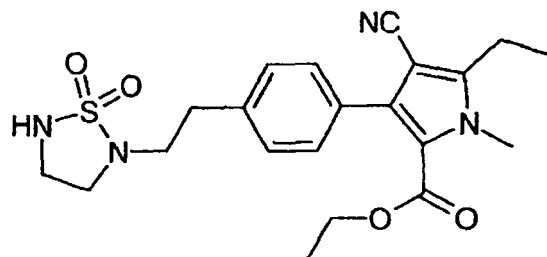
Etapa 1: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo A-269, etapa 1, usando 0,261 g de alcohol 4-bromofenético para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso incoloro (0,230 g). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 7,33-7,22 (m, 4H); 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-metanosulfonilo-eti)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Etapa 2: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo A-269, etapa 2, usando 0,15 g de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado anteriormente de manera directa, para dar 0,2 g del compuesto del título para uso sin otra purificación. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)): 7,33-7,24 (m, 4H); 4,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 4,06(q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación de etiléster del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)etil]-fenil}-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



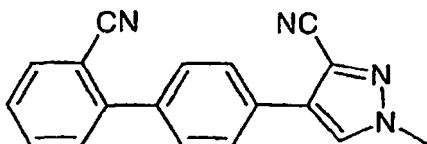
Etapa 3: Preparar el compuesto el título de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo A-269, etapa 3, usando aproximadamente 0,2 mmol de etiléster del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-metanosulfonilo-eti)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado anteriormente de manera directa para dar 0,017 g del compuesto del título. Espectro de masas IEV positiva (m/z): 431 (M+1).

Preparación del compuesto final del título

Etapa 4: Preparar el compuesto final del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo A-269, etapa 4, usando etiléster del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)etil]-fenil}-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado anteriormente de manera directa. Purificar el material bruto mediante HPLC para dar 0,004 g del compuesto final del título. Espectro de masas IEV positiva (m/z): 403 (M+1).

Ejemplo Pz-1

Preparación de 4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo

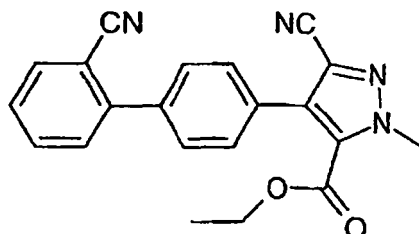


Preparación del compuesto final del título

Esquema XXI, etapa A: Preparar una disolución de ácido 2'-carbonitrilo-bifenil-borónico (550 mg, 2,47 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (300 mg, 1,61 mmol, preparado en la preparación 46),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (10,8 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,18 mmol) en 27 ml de dioxano y calentar hasta 80°C bajo nitrógeno. Tras 3 horas enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con 50 ml de EtOAc y lavar con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Secar los orgánicos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, filtrar y evaporar. Someter a cromatografía en gel de sílice (tolueno/EtOAc, 100/0 hasta 3/1) para dar el compuesto final del título. Rendimiento = 101 mg (18%).

## Ejemplo Pz-2

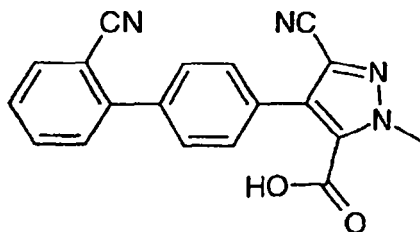
Preparación de etiléster del ácido 5-ciano-4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Esquema XXI, etapa B: Preparar una disolución de 4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (101 mg, 0,355 mmol, preparado en la preparación 46) en 3 ml de THF anhidro y enfriar hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Añadir n-butil litio (1,6M en hexanos, 0,2 ml, 0,32 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura interna en menos de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Agitar la disolución naranja durante 30 minutos a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A continuación, añadir cloroformato de etilo (0,1 ml, 1,02 mmol) y dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante una hora. Extinguir con 2 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y diluir con 50 ml de EtOAc. Lavar la fase orgánica con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml) y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Filtrar, evaporar y someter a cromatografía en gel de sílice (tolueno/EtOAc, 100/0-7/3) para dar el compuesto del título, 37 mg (29%) junto con 38 mg del material de partida recuperado.

## Ejemplo Pz-3

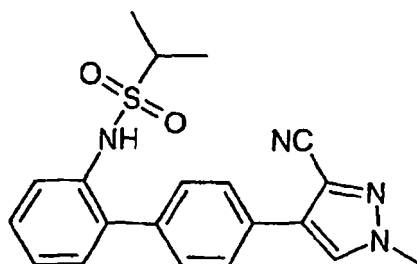
Preparación de ácido 5-ciano-4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Disolver el etiléster del ácido 5-ciano-4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (37 mg, 0,10 mmol, preparado en el ejemplo Pz-2) en 2 ml de EtOH, añadir 1 ml de NaOH acuoso 2N y calentar hasta reflujo. Tras 20 minutos enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo y añadir 2 ml de HCl acuoso 1N. Agitar 10 minutos y filtrar, aclarando con 1 ml de EtOH seguido por 2 ml de agua. Secar en vacío a  $50^{\circ}\text{C}$  durante la noche para dar el compuesto del título. Rendimiento = 7,0 mg (21%). EM (EV-, m/e) = 283 ( $\text{M}^+ - \text{COOH}$ ).

## Ejemplo Pz-4

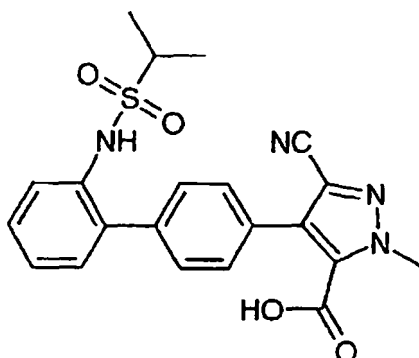
Preparación de [4'-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico



Esquema XXI, etapa A: Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo Pz-1 usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,81 mmol) y [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico (400 mg, 1,0 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco. Rendimiento = 115 mg (37%). EM (EV-, m/e) = 379 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

## Ejemplo Pz-5

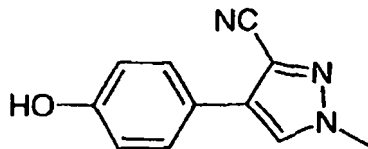
Preparación de ácido 5-ciano-2-metil-4-[2'-(propano-2-sulfonilamino)-bifenil-4-il]-2H-pirazol-3-carboxílico



Disolver [4'-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico (115 mg, 0,302 mmol, preparado en el ejemplo Pz-4) en 5 ml de THF anhidro y enfriar hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Añadir n-butil litio en hexanos (1,6M, 0,5 ml, 0,8 mmol), calentar hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y enfriar hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  durante treinta minutos. Tras 1 hora, burbujear gas  $\text{CO}_2$  hasta saturar la reacción. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Enfriar la reacción hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y añadir 10 ml de HCl acuoso 1N. Extraer con cloruro de metileno (3 x 20 ml) y evaporar los extractos orgánicos combinados. Disolver el residuo en 5 ml de NaOH acuoso 1N y 20 ml de agua y agitar diez minutos. Filtrar a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y enfriar el filtrado hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Añadir 5 ml de HCl acuoso 1N y extraer nuevamente con (3 x 20 ml). Evaporar las fases orgánicas y someter el residuo a cromatografía en gel de sílice (MeOH/cloruro de metileno, 1/9-3/7) para dar el compuesto del título como un sólido color bronce, 39 mg (30%). EM (EV-, m/e) = 423 ( $\text{M}^+ - 1$ ), 379 ( $\text{M}^+ - \text{COOH}$ ).

## Ejemplo Pz-6

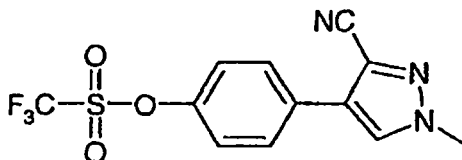
Preparación de 4-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



Esquema XXI, etapa A: Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en ejemplo Pz-1 usando 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,5 g, 8,06 mmol, preparado en el ejemplo Pz-1) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (2,8 g, 12,3 mmol). Rendimiento = 1,5 g (94%) del producto como un sólido color bronce. EM (EV-, m/e) = 198 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

## Ejemplo Pz-7

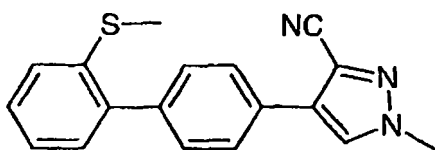
Preparación de 4-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico



Añadir piridina seca (14,7 mmol) a una disolución de 4-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 5,0 mmol, preparado en el ejemplo Pz-6) en 30 ml de cloruro de metileno y enfriar hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (6,2 mmol) gota a gota y retirar el baño de enfriamiento y dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Noventa minutos más tarde verter la mezcla en 50 ml de HCl 1N frío. Agitar y separar las fases; lavar las fases orgánicas con agua helada (1 x 20 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (1 x 20 ml) y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Filtrar y evaporar para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 96%) que se usa sin otra purificación.

## Ejemplo Pz-8

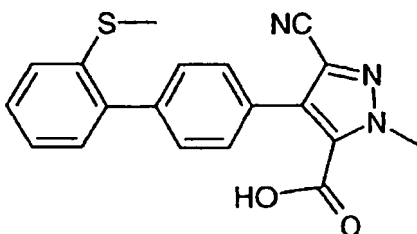
Preparación de 1-metil-4-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo



Esquema XXI, etapa A: Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo Pz-1 usando 4-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico (600 mg, 1,51 mmol, preparado en el ejemplo Pz-7) y ácido 2-(metiltio)bencenborónico (560 mg, 3,3 mmol). Rendimiento = 350 mg (63%).

## Ejemplo Pz-9

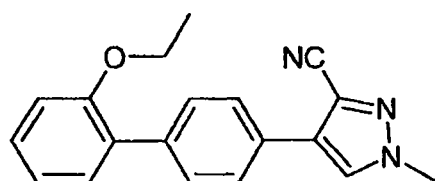
Preparación de ácido 5-ciano-2-metil-4-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-2H-pirazol-3-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo Pz-5 usando 1-metil-4-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (350 mg, 1,15 mmol, preparado en el ejemplo Pz-8). Rendimiento = 206 mg (52%). EM (EV-, m/e) = 348 (M<sup>+</sup>-1).

## Ejemplo Pz-10

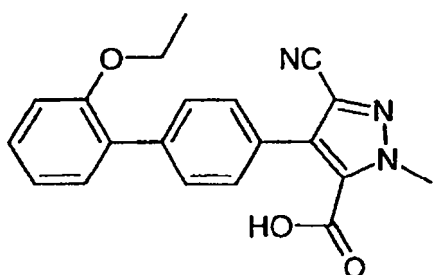
Preparación de 4-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



Esquema XXI, etapa A: Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo Pz-1 usando 4-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico (500 mg, 1,51 mmol, preparado en el ejemplo Pz-7) y ácido 2-etoxifenilborónico (450 mg, 2,71 mmol). Rendimiento = 321 mg (70%).

## Ejemplo Pz-11

Preparación de ácido 5-ciano-4-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

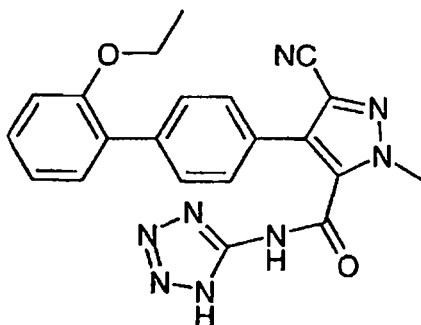


## ES 2 324 044 T3

Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo Pz-5 usando 4-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (321 mg, 1,06 mmol, preparado en el ejemplo Pz-10). Rendimiento = 291 mg (79%). EM (EV-, m/e) = 346 ( $M^+ - 1$ ), 302 ( $M^+ - COOH$ ).

### Ejemplo Pz-12

*Preparación de (1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 5-ciano-4-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico*



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo Am-8 usando ácido 5-ciano-4-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (180 mg, 0,52 mmol, preparado en el ejemplo Pz-11) y 5-aminotetrazol (3,5 mmol). Rendimiento = 68 mg (32%). EM (EV-, m/e) = 347 ( $M^+ - 1$ ).

### Procedimiento U

Esquema VII, etapa A: Añadir el ácido carboxílico correspondiente (1,0 mmol, compuesto de Fórmula Ia) en THF al cloruro de oxalilo (1,2 mmol) en THF seguido por 1 gota de DMF a temperatura ambiente con agitación. Tras 2 horas, concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida. A continuación, añadir el residuo resultante en THF a amoníaco/metanol (5 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Tras 1-4 horas, concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con metanol:cloruro de metileno para proporcionar el compuesto de Fórmula Ic.

Preparar los siguientes compuestos que se presentan en la Tabla Am-1 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento U.

(Tabla pasa a página siguiente)

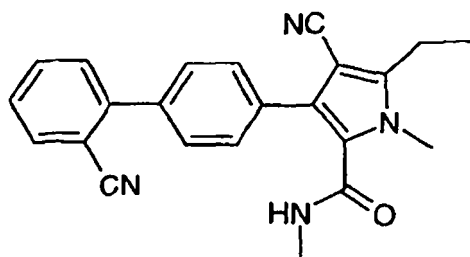
ES 2 324 044 T3

TABLA Am-1

| Ej.  | Estructura | Datos:                                                                                                                                                                                                            | M.P. |
|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Am-1 |            | espectro de masas (m/e):<br>325,1 (M-1).                                                                                                                                                                          | A-18 |
| Am-2 |            | espectro de masas (m/e):<br>423,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | A-34 |
| Am-3 |            | espectro de masas (m/e):<br>355,2 (M+1).                                                                                                                                                                          | A-75 |
| Am-4 |            | espectro de masas (m/e):<br>366,1 (M+1); análisis para<br>C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O: calculado:<br>C, 69,03; H, 4,69; N,<br>11,50; hallado: C, 68,70;<br>H, 4,89; N, 11,26. | A-43 |
| Am-5 |            | espectro de masas (m/e):<br>348,1 (M+1).                                                                                                                                                                          | A-40 |
| Am-6 |            | espectro de masas (m/e):<br>376,3 (M+1).                                                                                                                                                                          | A-87 |

## Ejemplo Am-7

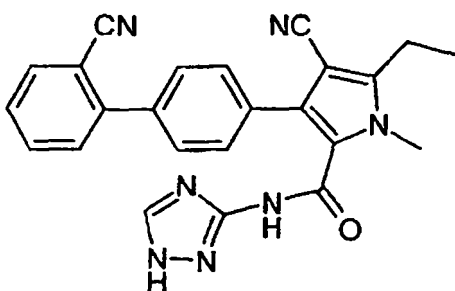
Preparación de metilamida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Preparar el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento U usando metilamina en lugar de amoníaco y el ácido carboxílico preparado en el ejemplo A-75. Espectro de masas (m/e): 369,1 (M+1).

## Ejemplo Am-8

Preparación de (1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Esquema VII, etapa C: preparar una disolución de ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,57 mmol, preparado en el ejemplo A-75) en 5 ml de cloruro de metileno y agitar bajo nitrógeno. Añadir 2 gotas de DMF seco y enfriar la mezcla hasta 0°C. A continuación, añadir cloruro de oxalilo (1,10 mmol) gota a gota durante cinco minutos. Retirar el baño de hielo y agitar la reacción durante una hora. Añadir otros 1,10 mmol de cloruro de oxalilo y seguir agitando durante una hora. A continuación concentrar la mezcla de reacción bajo vacío para proporcionar el cloruro de ácido bruto. Disolver el cloruro de ácido bruto en 3,5 ml de piridina seca y añadir 2-amino-1,3,4-triazol (5,9 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Verter en 100 ml de agua helada y extraer con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Secar las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar. Someter el residuo a cromatografía en gel de sílice (tolueno/EtOAc, 100/0-3/1) para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 46%). EM (EV+, m/e) = 422 (M<sup>+</sup>+1).

## Procedimiento W

Esquema VII, etapa A: Disolver el ácido carboxílico correspondiente (0,567 mmol, compuesto de Fórmula Ia) en cloruro de metileno (8,5 ml). Añadir DMF (8 gotas) y cloruro de oxalilo (293 mg, 2,31 mmol) en la mezcla anterior a 0°C. Agitar la mezcla a 0°C durante 0,5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. Transferir la mezcla anterior con THF (1,92 ml) y cloruro de metileno (1,92 ml) en una disolución de disolución concentrada de amoníaco (1,02 ml) a 0°C y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar bajo vacío para eliminar los disolventes orgánicos. Filtrar bajo presión reducida con H<sub>2</sub>O lavar para recoger el compuesto de Fórmula Ic.

Preparar las siguientes amidas primarias que se presentan en la Tabla Am-2 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento W.

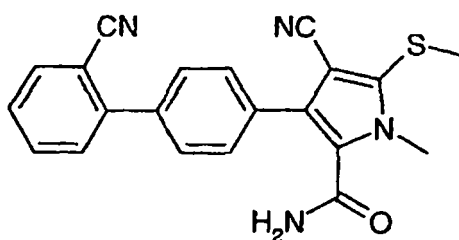
# ES 2 324 044 T3

TABLA Am-2

| Ej.   | Estructura | Datos:                                                                  | M.P.  |
|-------|------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| Am-9  |            | espectro de masas (m/e): 346,2 (M-1).                                   | A-14  |
| Am-10 |            | espectro de masas (m/e): 329,1 (M-1).                                   | A-39  |
| Am-11 |            | espectro de masas (m/e): 345,1 (M-1). Fr = 0,2 (EtOAc al 50% en hexano) | Pz-11 |

## Ejemplo Am-12

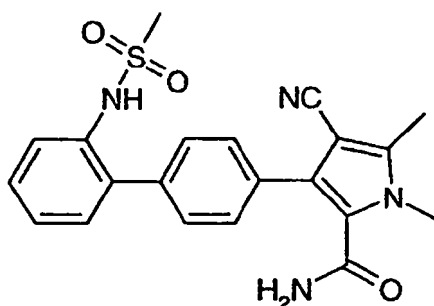
Preparación de 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-1-metil-5-metiltiopirrol-2-carboxamida



Esquema VII, etapa A: A una disolución en agitación de ácido 4-ciano-3-[4-(2-cianofenil)fenil]-1-metil-5-metiltiopirrol-2-carboxílico (1,0 mmol, preparado en el ejemplo A-163) en cloruro de metileno, añadir cloruro de oxalilo (2,0 mmol) y DMF catalítico. Agitar esta disolución durante 20 minutos a temperatura ambiente y a continuación concentrar en vacío. Disolver el residuo en cloruro de metileno e hidróxido de amonio (2,0 mmol). Agitar esta reacción durante un minuto. La reacción se vuelve turbia. Concentrar en vacío. Purificar el residuo por medio de cromatografía radial y recristalizar usando éter y hexanos para dar el compuesto del título. EM (m/e): 373,1 (M+1) 371,0 (M-1); RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,97 (d, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,57 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

## Ejemplo Am-13

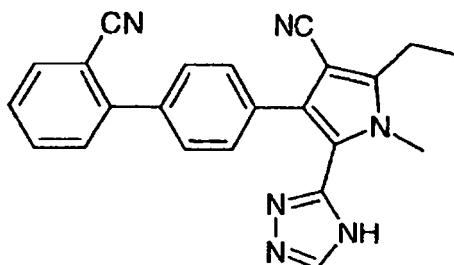
*Preparación de amida de 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-metilsulfonamida-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico*



Se añade cloruro de oxalilo (1,0 ml, exceso) por medio de jeringa al ácido 4-ciano-1,5-dimetil-3-(2'-metilsulfonamida-bifenil-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,46 mmol preparado en el ejemplo A-136) mientras se agita en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade 1 gota de DMF para iniciar la reacción a medida que la disolución comienza a generar espuma. Tras 1/2 hora, se concentra la disolución bajo vacío reducido. Se coloca la espuma blanca resultante en 1,4 dioxano (10 ml) y se añade gota a gota a hidróxido de amonio al 28% (5 ml) mientras se agita a temperatura ambiente. Se agita la reacción durante la noche a esta temperatura. La disolución se concentra a continuación bajo vacío reducido y el sólido blanco resultante se introduce en cloruro de metileno, se lava una vez con agua, se seca sobre carbonato de potasio, se filtra y se concentra bajo vacío reducido para dar 315 mg de un sólido blanco bruto. El material se purifica por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con un disolvente en gradiente de cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/acetato de etilo (1:1) proporcionando 85 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (dc): 407,1 (M<sup>+</sup>-1); (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 7,67-7,71 (2H, d), 7,61-7,64 (1H, s), 7,42-7,53 (4H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 3,62-3,66 (3H, s), 3,03-3,07 (3H, s), 2,39-2,43 (3H, s).

## Ejemplo T-1

*Preparación de 4-(2'-ciano-bifenil-4-il)-2-etil-1-metil-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo*



Disolver dimetilaminometilenamida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (183 mg, 0,45 mmol, preparado en la preparación 47) en 2 ml de acético ácido glacial, añadir hidrazina monohidratada (0,70 mmol) y calentar hasta 90°C bajo nitrógeno. Tras 90 minutos enfriar ligeramente la reacción, verter en 50 ml de agua helada y agitar durante veinte minutos. Filtrar el sólido resultante y aclarar con 10 ml de agua. Secar en vacío durante la noche para dar el compuesto del título (66 mg, 39%). EM (EV+, m/e) = 379 (M<sup>+</sup>+1).

## Procedimiento X

Esquema VII, etapa B: Añadir tetracloruro de silicio (2,0 mmol) en una mezcla de azida sódica (12 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Añadir la amida primaria correspondiente (1,0 mmol, compuesto de Fórmula Ic). Calentar la mezcla a 100°C durante 16 horas. Añadir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml) y cloruro de metileno (30 ml) en la mezcla de reacción. Extraer con cloruro de metileno (2 x 30 ml). Añadir disolución de HCl 1,0 M a la fase acuosa para ajustar el pH a 3-4, a continuación extraer con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de Fórmula Id.

Preparar los siguientes tetrazoles que se presentan en la Tabla T-1 de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento X.

TABLA T-1

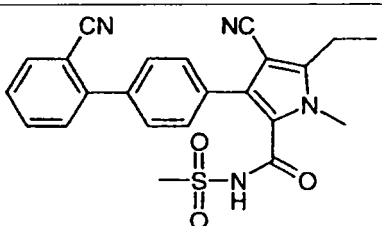
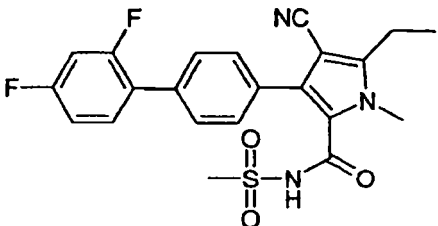
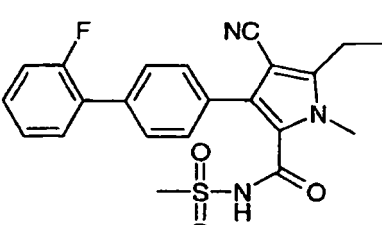
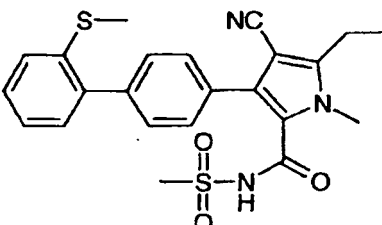
| Ej. | Estructura | Datos:                                  | M.P.  |
|-----|------------|-----------------------------------------|-------|
| T-2 |            | espectro de masas (m/e):<br>371,3 (M-1) | Am-9  |
| T-3 |            | espectro de masas (m/e):<br>378,3 (M-1) | Am-3  |
| T-4 |            | espectro de masas (m/e):<br>353,1 (M-1) | Am-10 |
| T-5 |            | espectro de masas (m/e):<br>370,1 (M-1) | Am-11 |

## Procedimiento Y

Esquema XIV: Añadir metano sulfonamida (1,1 mmol) al ácido carboxílico correspondiente (1,0 mmol, compuesto de Fórmula Ia'), EDCI (1,2 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (1,1 mmol) en cloruro de metileno con agitación a temperatura ambiente. Tras 3-18 horas, verter la mezcla de reacción en HCl 1N y extraer con cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua y salmuera, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo por medio de cromatografía de resolución rápida eluyendo con cloruro de metileno:metanol para proporcionar la metano sulfonamida de correspondiente.

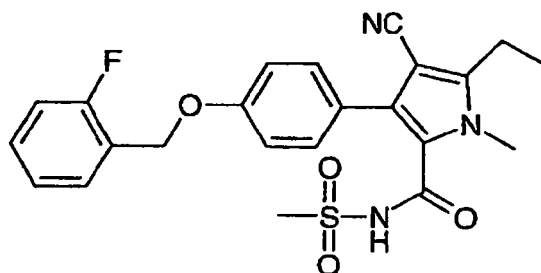
Preparar las metano sulfonamidas que se presentan en la Tabla S-1 a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes de una manera análoga al procedimiento expuesto en el Procedimiento Y.

TABLA S-1

| Ej. | Estructura                                                                          | Datos:                                                                                                                                                                         | M.P. |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| S-1 |    | espectro de masas<br>(m/e): 431,1 (M-1).                                                                                                                                       | A-75 |
| S-2 |    | espectro de masas<br>(m/e): 444,1 (M+1).                                                                                                                                       | A-43 |
| S-3 |   | espectro de masas<br>(m/e): 426,1 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{22}H_{20}FN_3O_3S$ :<br>calculado: C, 62,10;<br>H, 4,74; N, 9,88;<br>hallado: C, 61,91; H,<br>4,41; N, 9,74.  | A-40 |
| S-4 |  | espectro de masas<br>(m/e): 454,0 (M+1);<br>análisis para<br>$C_{23}H_{23}N_3O_3S_2$ :<br>calculado: C, 60,91;<br>H, 5,11; N, 9,26;<br>hallado: C, 61,11; H,<br>5,37; N, 8,99. | A-87 |

## Ejemplo S-5

Preparación de N-(1-{4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-il}-vinil)-metanosulfonamida



## ES 2 324 044 T3

Mezclar juntos ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol, preparado en el ejemplo A-171), metanosulfonamida (27 mg, 1,1 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 1,2 eq.), y 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 1,1 eq.) en cloruro de metileno (8 ml) y agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Verter la mezcla en HCl 1N y extraer la amida deseada en cloruro de metileno. Separar las fases, lavar la fase orgánica una vez con agua, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar bajo vacío reducido para proporcionar 107 mg como un aceite. Purificar el material por cromatografía en gel de sílice (Chromatotron™) eluyendo con cloruro de metileno/metanol 19:1 para proporcionar 71 mg del compuesto del título como una espuma de color bronce: Espectro de masas (m/e): 456,2 (M<sup>+</sup>+1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) 8,70-8,75 (1H, s), 7,50-7,65 (2H, d), 7,00-7,40 (6H, m), 5,05-5,20 (2H, s), 3,65-3,75 (3H, s), 3,45-3,60 (3H, s), 2,56-2,76 (2H, dd), 1,00-1,10 (3H, t).

Preparar las siguientes sulfonamidas que se presentan en la Tabla S-2 a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes de una manera análoga al procedimiento expuesto en ejemplo S-5.

TABLA S-2

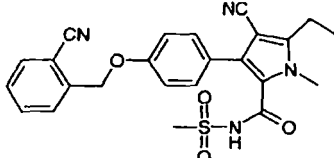
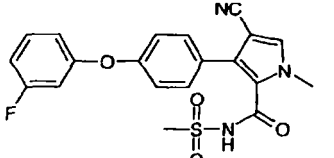
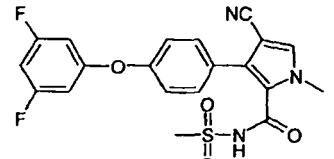
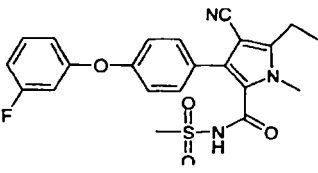
| Ej. | Estructura                                                                          | Datos:                                                                                                                                                                                                                                                                     | M.P.  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| S-6 |   | sólido color bronce: espectro de masas (m/e): 462,1 (M <sup>+</sup> -1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup> H (DMSO) 7,57-7,74 (3H, m), 7,33-7,48 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, d), 5,25-5,35 (2H, s), 3,80-3,95 (3H, s), 3,15-3,25 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, dd), 1,20-1,35 (3H, t) | A-173 |
| S-7 |  | espuma blanca: espectro de masas (m/e): 414,1 (M <sup>+</sup> -1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup> H (DMSO) 7,82-7,86 (1H, s), 7,43-7,55 (3H, m), 7,14-7,21 (2H, d), 6,90-7,09 (3H, m), 3,76-3,81 (3H, s), 3,85-3,95 (3H, s)                                              | A-176 |
| S-8 |  | sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 430,1 (M <sup>+</sup> +1): (Bruker 300) RMN de <sup>1</sup> H (DMSO) 7,62-7,66 (1H, s), 7,44-7,52 (2H, d), 7,10-7,16 (2H, d), 6,92-7,02 (1H, t), 6,71-6,79 (2H, d), 3,76-3,81 (3H, s), 2,87-2,94 (3H, s)                           | A-177 |

TABLA S-2 (continuación)

| Ej. | Estructura                                                                        | Datos:                                                                                                                                                                                                                                                         | M.P.  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| S-9 |  | aceite: espectro de masas (m/e):<br>442,2 (M <sup>+</sup> +1): (Bruker 300) RMN de<br><sup>1</sup> H (DMSO) 7,35-7,47 (3H, m),<br>7,10-7,16 (2H, d), 6,83-7,03 (3H,<br>m), 3,66-3,72 (3H, s), 3,14-3,24<br>(3H, s), 2,75-2,87 (2H, dd), 1,17-<br>1,27 (3H, t). | A-179 |

Un experto en la técnica puede determinar la capacidad de los compuestos de la Fórmula I para potenciar la respuesta al glutamato mediada por los receptores. Por ejemplo, véase la Patente de EEUU N° 6.303.816. En particular, puede utilizarse la siguiente prueba:

En la caracterización electrofisiológica de los potenciadores de los receptores de AMPA se usan células HEK293 (obtenidas como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N° EP-A1-0583917), que expresan de modo estable el iGluR4 humano. La solución de registro extracelular contiene (en mM): NaCl 140, KCl 5, HEPES 10, MgCl<sub>2</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 2, glucosa 10, pH = 7,4 con NaOH, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>. La solución de registro intracelular contiene (en mM): CsCl 140, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES (N-[2-hidroxietil]piperacina-N1-[ácido 2-etanosulfónico]) 10, EGTA (ácido etileno-bis(oxietileno-nitrilo)tetraacético) 10, pH = 7,2 con CsOH, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>. Con estas soluciones, las pipetas de registro tienen una resistencia de 2-3 MΩ. Utilizando la técnica de fijación de voltaje en células enteras (Hamill y col. (1981) Pflügers Arch., 391: 85-100), se fija el voltaje de las células en -60 mV y se evocan respuestas de la corriente de control a glutamato 1 mM. Se determinan a continuación las respuestas a glutamato 1 mM en presencia del compuesto de prueba. En esta prueba, se considera que los compuestos son activos si, en una concentración de prueba de 10 μM o menos, producen un aumento mayor del 10% en el valor de la corriente evocada por glutamato 1 mM.

Para determinar la potencia de los compuestos de prueba, se incrementa la concentración del compuesto de prueba, tanto en la solución de inmersión como aplicado conjuntamente con glutamato, en saltos de media unidad logarítmica hasta que se vea el máximo efecto. Los datos recogidos de esta manera son aptos para la ecuación de Hill, que da un valor CE<sub>50</sub> indicativo de la potencia del compuesto de prueba. La reversibilidad de la actividad del compuesto de prueba se determina evaluando las respuestas de glutamato 1 mM de control. Una vez que se restablecen las respuestas de control al desafío del glutamato, se determina la potenciación de estas respuestas con ciclotiazida 100 μM por medio de su inclusión tanto en la solución de inmersión como en la solución que contiene glutamato. De esta forma, puede determinarse la eficacia del compuesto de prueba con relación a la de la ciclotiazida.

Además, ciertos modelos de conducta animal en situaciones de desesperación, que puede poner en práctica una persona experta en la técnica para evaluar los compuestos de la presente invención, son predictivos de la actividad antidepresiva en el hombre, tal como la Prueba de Nado Forzado y la Prueba de Suspensión por la Cola. Por ejemplo, véase "Experimental Approaches to Anxiety and Depression", editado por J.M. Elliott y col., (1992), John Wiley & Sons Ltd., capítulo 5, Behavioural Models of Depression, Porsolt y Lenegre, páginas 73-85.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan por medio de procedimientos bien conocidos utilizando ingredientes perfectamente conocidos y fácilmente disponibles. Al fabricar las composiciones de la presente invención, el componente activo se mezclará usualmente con un vehículo, o se diluirá por medio de un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo, y puede presentarse en forma de una cápsula, saquito, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio para el componente activo. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, saquitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas blandas o duras de gelatina, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles empaquetados.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen la lactosa, la dextrosa, la sacarosa, el sorbitol, el manitol, los almidones, la goma, la acacia, el fosfato de calcio, los alginatos, el tragacanto, la gelatina, el silicato de calcio, la celulosa microcristalina, la polivinilpirrolidona, la celulosa, el jarabe a base de agua, la metilcelulosa, los hidroxibenzoatos de metilo y propilo, el talco, el estearato de magnesio y el aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectadores, agentes emulsivos y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del componente activo tras la administración al paciente utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan de preferencia en forma de monodosis, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 300 mg, de preferencia desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, y de más preferencia desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg de compuesto de la Fórmula I o Fórmula II. El término “forma de monodosis” se refiere a una unidad físicamente separada adecuada como dosis unitaria para seres humanos y para otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un mamífero, tal como un ratón, una cobaya, una rata, un perro o un ser humano. Se entiende que el paciente preferido es un ser humano.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” significan ambos aliviar los síntomas, eliminar la causa, ya sea de forma temporal o permanente, o evitar o ralentizar la aparición de los síntomas del trastorno nombrado. Como tales, los procedimientos de esta invención abarcan tanto la administración terapéutica como la profiláctica.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula II que es eficaz, tras la administración de una dosis simple o múltiple a un paciente, para tratar al paciente que sufre el trastorno nombrado.

El diagnosticador que atiende el caso puede determinar fácilmente una cantidad eficaz, por ser una persona experta en la técnica, por medio del uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad o dosis eficaz, el diagnosticador que atiende el caso considera una serie de factores, incluidos, pero no limitados a: la especie del mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico de que se trata; el grado de implicación o gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; la forma de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

El compuesto de la Fórmula I o Fórmula II puede administrarse por una diversidad de rutas, incluidas las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Como alternativa, los compuestos de la Fórmula I o Fórmula II puede administrarse por infusión continua. Una dosis diaria típica contendrá desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg del compuesto de la Fórmula I o Fórmula II. De preferencia, las dosis diarias serán desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg, y de más preferencia desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg.

En último término, las dosificaciones de los fármacos usados en las combinaciones expuestas en el presente documento deben también ser establecidas por el médico responsable del caso, usando su conocimiento de los fármacos, las propiedades de los fármacos en combinación tal como se determinan en los ensayos clínicos, y las características del paciente, incluidas las enfermedades distintas de aquella por la que el médico está tratando al paciente. En el presente documento se proporcionan esquemas generales de las dosificaciones y algunas dosificaciones de preferencia. Las pautas de dosificación para algunos de los fármacos se darán primero por separado; para crear una pauta para cualquier combinación deseada, se deberán elegir las pautas para cada uno de los fármacos componentes.

Olanzapina: desde aproximadamente 0,25 hasta 50 mg, una vez al día; de preferencia, desde 1 hasta 30 mg, una vez al día; y de más preferencia desde 1 hasta 25 mg una vez al día;

Clozapina: desde aproximadamente 12,5 hasta 900 mg diariamente; de preferencia, desde aproximadamente 150 hasta 450 mg diariamente;

Risperidona: desde aproximadamente 0,25 hasta 16 mg diariamente; de preferencia desde aproximadamente 2-8 mg diariamente;

Sertindol: desde aproximadamente 0,0001 hasta 1,0 mg/kg diariamente;

Quetiapina: desde aproximadamente 1,0 hasta 40 mg/kg administrado una vez diariamente o en dosis divididas;

Ziprasidona: desde aproximadamente 5 hasta 500 mg diariamente; de preferencia desde aproximadamente 50 hasta 100 mg diariamente;

Aripiprazol desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg diariamente, de preferencia desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30 mg diariamente.

Fluoxetina: desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80 mg, una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 mg una vez al día; de preferencia para bulimia y enfermedad obsesivo-compulsiva, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80 mg una vez al día;

Duloxetina: desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 mg una vez al día;

Venlafaxina: desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 150 mg una-tres veces al día; de preferencia, desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 125 mg tres veces al día;

Milnacipran: desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg una-dos veces al día; de preferencia, desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg dos veces al día;

Citalopram: desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg una vez al día;

Fluvoxamina: desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500 mg una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 mg una vez al día;

Paroxetina: desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 mg una vez al día.

Sertralina: desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500 mg una vez al día; de preferencia, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg una vez al día;

Donepezil: desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 20 mg, una vez al día; siendo de preferencia desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, una vez al día.

Rivastigmina: desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 15 mg diariamente; siendo de preferencia desde aproximadamente 5 hasta 12 mg diariamente;

Galantamina: desde aproximadamente 4 mg hasta 64 mg diariamente; siendo de preferencia desde aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 32 mg diariamente;

Memantina: desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg/kg diariamente, siendo de preferencia aproximadamente 20 mg diariamente.

En términos más generales, uno creará una combinación de la presente invención eligiendo una dosificación del primer y del segundo compuesto componente según el espíritu de la pauta anterior.

La terapia adyuvante de la presente invención se lleva a cabo administrando un primer componente junto con el segundo componente de cualquier manera que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el cuerpo al mismo tiempo. Todos los compuestos a los que se hace referencia están disponibles para uso por vía oral y se administran normalmente por vía oral, y por consiguiente es de preferencia la combinación adyuvante. Pueden administrarse juntos, en una forma de dosificación única, o pueden administrarse por separado.

Sin embargo, la administración oral no es la única ruta ni siquiera la única ruta de preferencia. Por ejemplo, puede resultar muy deseable la administración transdérmica para pacientes que olvidan con facilidad o que tienen mala predisposición para tomar medicamentos por vía oral. Uno de los fármacos puede administrarse por una ruta, tal como por vía oral, y los otros pueden administrarse por vía transdérmica, percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal o intrarrectal, en circunstancias particulares. La ruta de administración puede variarse de cualquier manera, limitada por las propiedades físicas de los fármacos y la conveniencia del paciente y del cuidador.

La combinación adyuvante puede administrarse como una composición farmacéutica única, y por lo tanto las composiciones farmacéuticas que incorporan ambos componentes son formas de realización importantes de la presente invención. Tales composiciones pueden presentarse en cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable, pero son particularmente de preferencia las composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral. Tales composiciones farmacéuticas adyuvantes contienen una cantidad eficaz de cada uno de los compuestos, cuya cantidad eficaz está relacionada con la dosis diaria de los compuestos a administrar. Cada unidad de dosificación adyuvante puede contener las dosis diarias de todos los compuestos, o puede contener una fracción de las dosis diarias, tal como un tercio de las dosis. Como alternativa, cada unidad de dosificación puede contener la dosis completa de uno de los componentes, y una fracción de la dosis de los otros compuestos. En tal caso, el paciente tomaría diariamente una de las unidades de dosificación de combinación, y una o más unidades que contienen sólo los otros compuestos. Las cantidades de cada fármaco que debe contener cada unidad de dosificación depende de la identidad de los fármacos elegidos para la terapia, y otros factores tales como la indicación para la que se está administrando la terapia adyuvante.

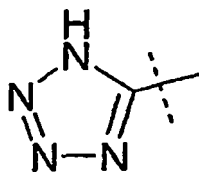
Los componentes inertes y la manera de formulación de las composiciones farmacéuticas adyuvantes son convencionales, excepto por la presencia de la combinación de la presente invención. Pueden usarse aquí los procedimientos usuales de formulación utilizados en la ciencia farmacéutica. Pueden usarse todos los tipos usuales de composiciones, incluidos los comprimidos, los comprimidos masticables, las cápsulas, las soluciones, las soluciones parenterales, los vaporizadores o polvos intranasales, pastillas, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 50% de los componentes en total, dependiendo de las dosis deseadas y del tipo de composición a usar. Sin embargo, la cantidad de los compuestos se define mejor como la cantidad eficaz, es decir, la cantidad de cada compuesto que proporciona la dosis deseada al paciente que necesita tal tratamiento. La actividad de las combinaciones adyuvantes no depende de la naturaleza de la composición, por lo tanto las composiciones se eligen y formulan sólo por conveniencia y economía. Puede formularse cualquiera de las combinaciones en cualquier forma de composición.

Al igual que con cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente que poseen una utilidad genérica particular, ciertos grupos y configuraciones son de preferencia para los compuestos de la Fórmula I y Fórmula II como se expone a continuación.

Con respecto al sustituyente R, son de preferencia los compuestos en los que R es hidrógeno, metilo o etilo, siendo especialmente de preferencia el metilo.

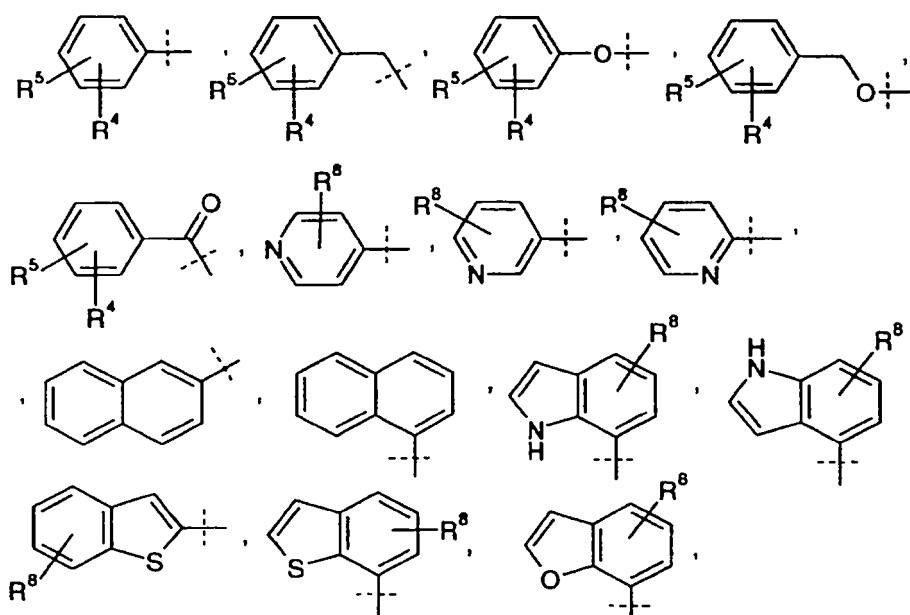
Con respecto al sustituyente R<sup>1</sup>, son de preferencia los compuestos en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno, F, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, metilo, o etilo, siendo especialmente de preferencia hidrógeno, metilo, o etilo, y siendo especialmente de más preferencia el etilo.

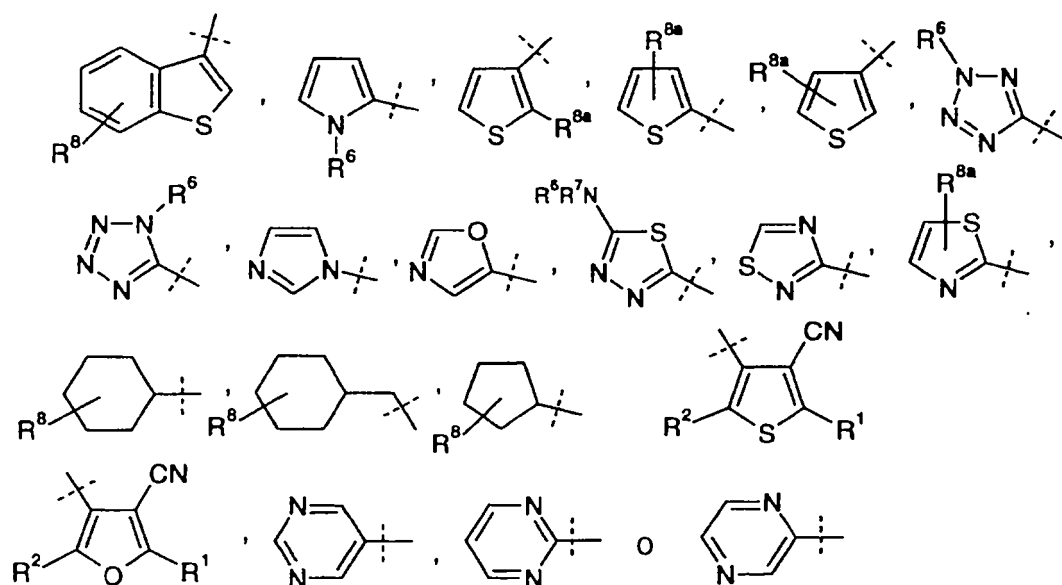
Con respecto al sustituyente R<sup>2</sup> en los compuestos de Fórmula I, son de preferencia los compuestos en los que R<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CONHSO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), o



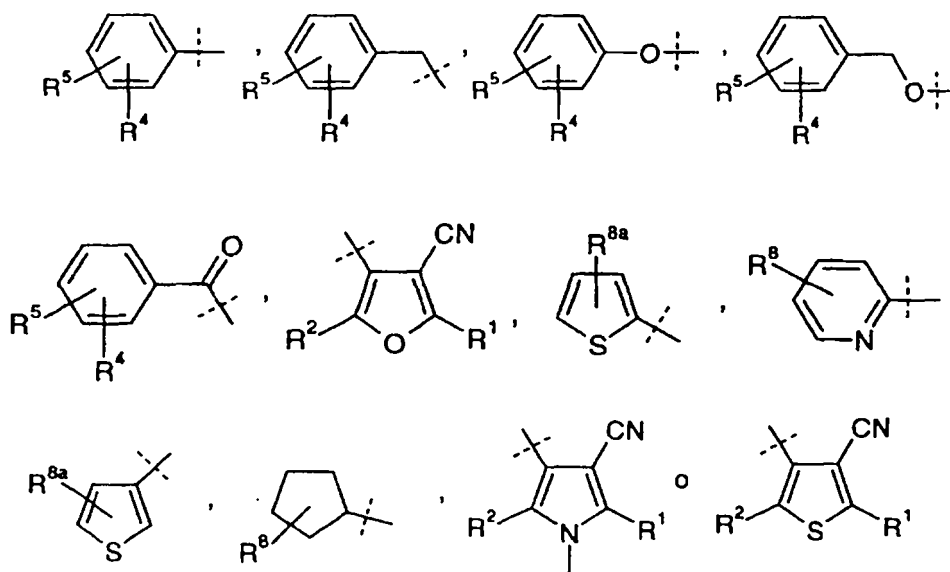
siendo -CO<sub>2</sub>H especialmente de preferencia.

Con respecto al sustituyente A, son de preferencia los compuestos en los que A es: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,



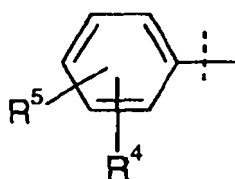


siendo  $-(CH_2)_2NHSO_2R^{12}$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)NHSO_2R^{12}$ ,  $-(CH_2)CH(CH_3)NHSO_2R^{12}$ ,



especialmente de preferencia, y;

siendo más especialmente de preferencia  $-(CH_2)_2NHSO_2R^{12}$  o



Con respecto al sustituyente  $R^4$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^4$  es hidrógeno, F, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4),  $-C(=O)NH$  alquilo (C1-4),  $-NHC(=O)$  alquilo (C1-4),  $-NHSO_2R^{10}$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-C(=O)$  alquilo (C1-

4), o -S alquilo (C1-4), y los compuestos en los que  $R^4$  es hidrógeno, -alcoxi (C1-4), -CN, o -S alquilo (C1-4) son especialmente de preferencia, y los compuestos en los que  $R^4$  es hidrógeno, -CN, etoxi, o -SCH<sub>3</sub> son más especialmente de preferencia.

5 Con respecto al sustituyente  $R^5$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^5$  es hidrógeno, F, Cl, y -alquilo (C1-4), siendo especialmente de preferencia hidrógeno, F, y metilo, y siendo más especialmente de preferencia el hidrógeno.

10 Con respecto al sustituyente  $R^6$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^6$  es hidrógeno o metilo, siendo especialmente de preferencia el hidrógeno.

Con respecto al sustituyente  $R^7$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^7$  es hidrógeno o metilo, siendo especialmente de preferencia el hidrógeno.

15 Con respecto al sustituyente  $R^8$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^8$  es hidrógeno.

Con respecto al sustituyente  $R^{10}$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^{10}$  es alquilo (C1-4), siendo especialmente de preferencia metilo, etilo, o 2-propilo, y siendo más especialmente de preferencia el metilo.

20 Con respecto al sustituyente  $R^{11}$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^{11}$  es alquilo (C1-4).

Con respecto al sustituyente  $R^{12}$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^{12}$  es alquilo (C1-4), siendo especialmente de preferencia metilo, etilo, y 2-propilo.

25 Con respecto al sustituyente  $R^{13}$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^{13}$  es alquilo (C1-4).

Con respecto al sustituyente  $R^{14}$ , son de preferencia los compuestos en los que  $R^{14}$  es alquilo (C1-4), siendo especialmente de preferencia metilo, etilo, o propilo.

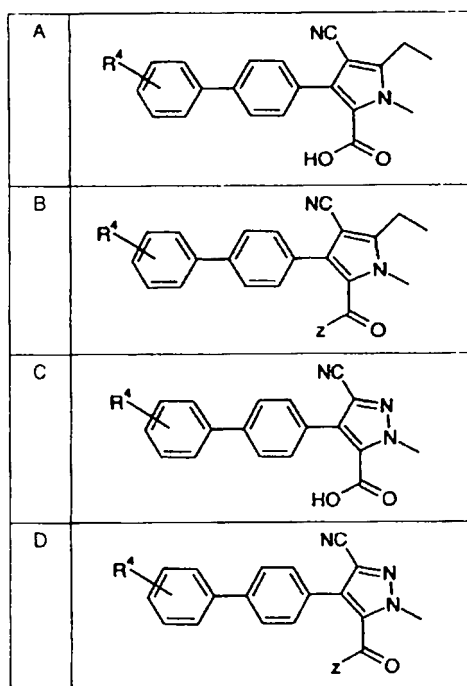
30 Con respecto a m, son de preferencia los compuestos en los que m es 0, 1 ó 2, siendo 2 especialmente de preferencia.

Con respecto a n, son de preferencia los compuestos en los que n es 1 ó 2, siendo 2 especialmente de preferencia.

Con respecto a p, son de preferencia los compuestos en los que p es 1.

35 Con respecto al sustituyente Z, son de preferencia los compuestos en los que Z es -O alquilo (C1-6), siendo especialmente de preferencia metilo, etilo, propilo, e isopropilo, siendo el etilo especialmente de preferencia.

En particular, son especialmente de preferencia los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:



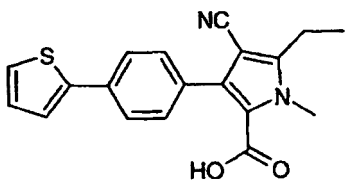
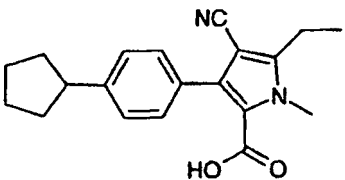
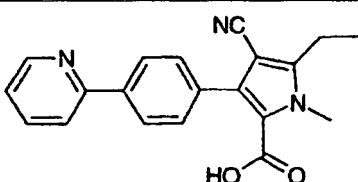
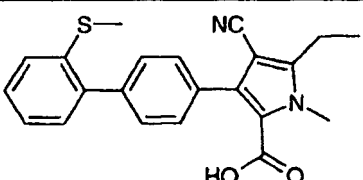
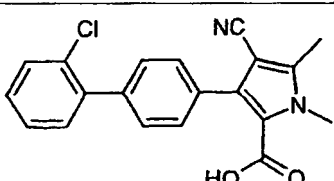
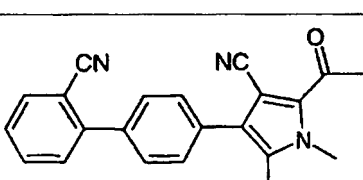
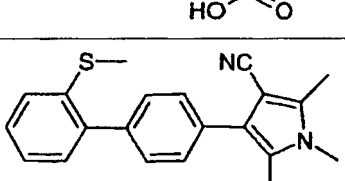
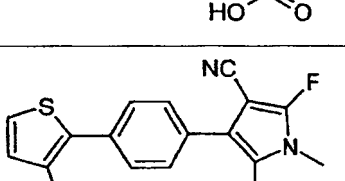
# ES 2 324 044 T3

Los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables son más especialmente de preferencia:

|   |  |
|---|--|
| E |  |
| F |  |
| G |  |
| H |  |
| I |  |
| J |  |

Los siguientes compuestos específicos son particularmente de preferencia:

|   |  |
|---|--|
| a |  |
|---|--|

|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| b |    |
| c |    |
| d |    |
| e |   |
| f |  |
| g |  |
| h |  |
| i |  |

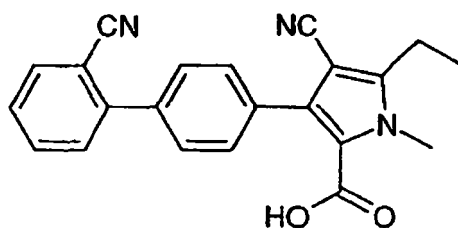
|   |  |
|---|--|
| j |  |
| k |  |
| l |  |
| m |  |
| n |  |
| o |  |
| p |  |
| q |  |

# ES 2 324 044 T3

Los siguientes compuestos específicos son más particularmente de preferencia:

|    |    |   |
|----|----|---|
| 5  | aa |   |
| 10 |    | ; |
| 15 | bb |   |
| 20 |    | ; |
| 25 | cc |   |
| 30 |    | ; |
| 35 | dd |   |
| 40 |    | ; |
| 45 | ee |   |

Además, el polimorfo de Forma I del compuesto de fórmula:



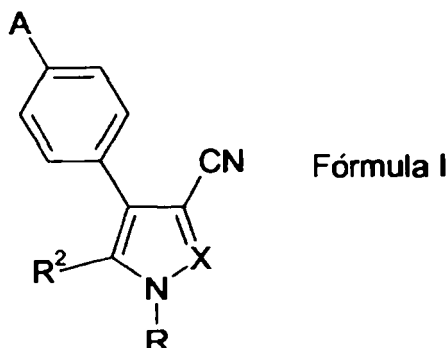
en el que el polimorfo de Forma I está caracterizado por al menos uno de los siguientes:

a) una difracción por rayos X de polvo obtenida de una fuente de radiación de cobre a temperatura ambiente que contiene valores de 2-theta en 11,0° y 28,8°; y

b) un espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C de estado sólido con picos en los siguientes desplazamientos químicos: 113,3, 125,6, 132,7, 139,1 y 147,2 ppm; es más especialmente de preferencia, y la Forma I sustancialmente pura es aún de más preferencia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



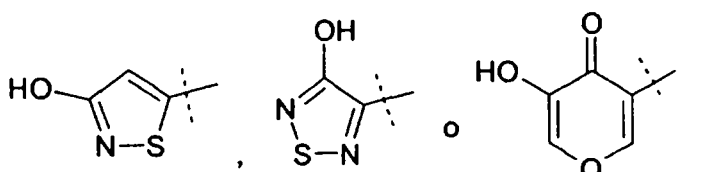
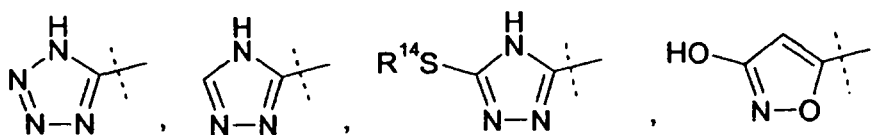
en la que

X representa N o CR<sup>1</sup>;

R representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, o -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4);

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF<sub>3</sub>, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -S alquilo (C1-4), -SO alquilo (C1-4), -SO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), -C(=O) alquilo (C1-3), NH<sub>2</sub>, -NH alquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]<sub>2</sub>, o -NH cicloalquilo (C4-7);

R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHR<sup>13</sup>; -C(=O)NHOH, -C(=O)NHCN, -SO<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>NH alquilo (C1-4), -C(=O)NHSO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), -PH(=O)(OH), -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH[alcoxi (C1-4)]<sub>2</sub>,



R<sup>4</sup> representa hidrógeno, OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>O alquilo (C1-4), F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NH alquilo (C1-4), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O) alquilo (C1-4), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub> alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O) alquilo (C1-4), -NH alquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]<sub>2</sub>, -SR<sup>10</sup>, -SOR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, o SH;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno; F, Cl, -CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -alquilo (C1-4), o -alcoxi (C1-4);

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, o -C(=O) alquilo (C1-4);

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -CN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, o -C(=O) alquilo (C1-4);

R<sup>8a</sup> representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH alquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -S alquilo (C1-4), -NHCO<sub>2</sub> alquilo (C1-4), o -C(=O) alquilo (C1-4);

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan cada uno independientemente -alquilo (C1-4),  $CF_3$ ,  $N[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-(CH_2)_3Cl$ , tienilo, fenilo,  $-CH_2$  fenilo, o  $-(CH_2)_2$  fenilo, en los que fenilo, según se usa en el sustituyente  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$ , está insustituído o sustituido con F, Cl, Br, -CN,  $CF_3$ , -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), o acetilo;

$R^{13}$  representa hidrógeno, -alquilo (C1-4),  $-CH_2CF_3$ , triazol, o tetrazol;

$R^{14}$  representa -alquilo (C1-4);

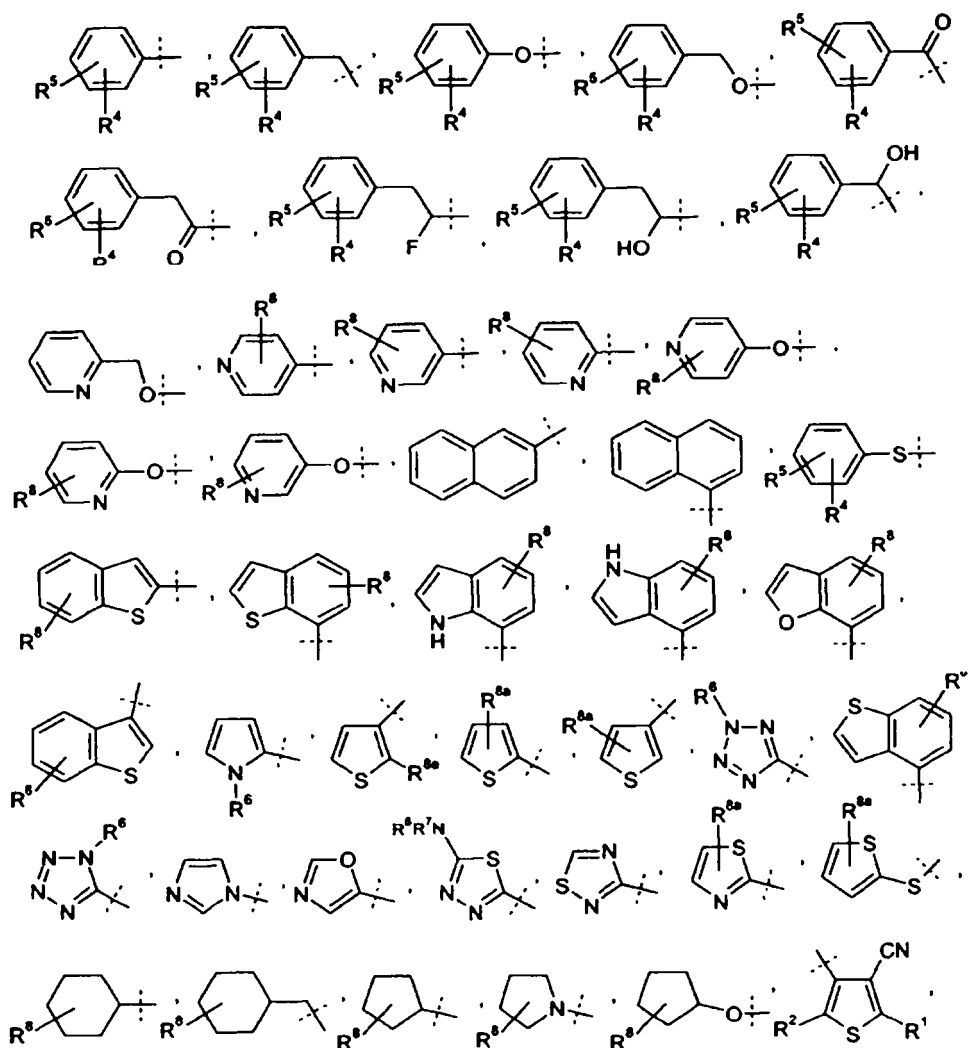
$R^{15}$  representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

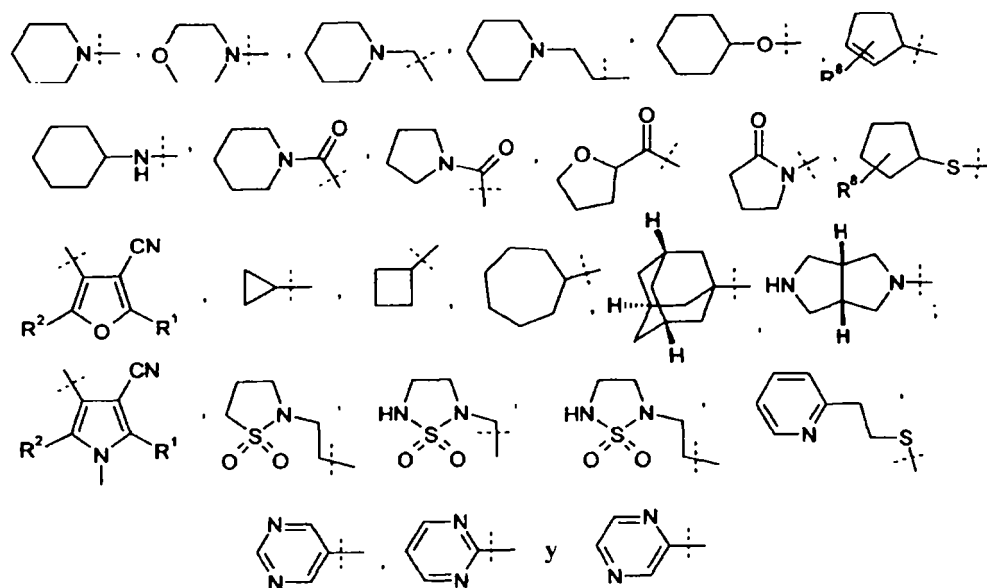
m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 1, 2, 3 ó 4;

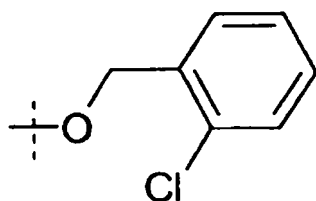
p representa 1 ó 2; y

A se selecciona del grupo constituido por -OH, Br, I,  $-(CH_2)_mCN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-O(CH_2)_nNH_2$ ,  $-O(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-NH(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-N(CH_3)(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4),  $-S(CH_2)_nNHSO_2$  alquilo (C1-4), -S alquilo (C1-4), -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alqueno (C2-4), -alquenoilo (C2-4),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$  alquilo (C1-4), -CHO,  $-C(=O)$  alquilo (C1-4),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$  alquilo (C1-6),  $-C(=O)NR^{15}$   $(CH_2)_m$  fenilo en el que fenilo está insustituído o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-NHSO_2$  alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4);  $-OSO_2CF_3$ ,  $-O(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_mNHSO_2R^{12}$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2)_pNHSO_2R^{12}$ ,  $-(CH_2)_pCH(CH_3)NHSO_2R^{12}$ , -NH  $(CH_2)_m$  fenilo en el que fenilo está insustituído o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NH alquilo (C1-4),  $-N[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-C(=O)NH$  cicloalquilo (C3-6),  $-C(=O)NH(CH_2)_nN[alquilo (C1-4)]$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_nNH$  alquilo (C1-4),  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-O(CH_2)_nSR^{14}$ ,  $-O(CH_2)_nOR^{14}$ ,  $-(CH_2)_nNHR^{12}$ ,  $-(CH_2)_nNH$  cicloalquilo (C3-6),  $-(CH_2)_nN[alquilo (C1-4)]_2$ ,  $-NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]_2$ ,



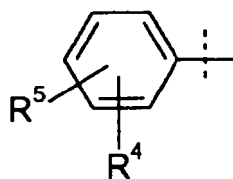


y sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que cuando R es metilo, X es CR<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> es SCH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>H, A es diferente de 4-terc-butil-fenilo; y con la condición de que cuando R es metilo, X es CR<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>H, A es diferente de 2,6-dimetilfenilo; y además con la condición de que cuando R es metilo, X es CR<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es -C(=O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, A es diferente de



2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>H.

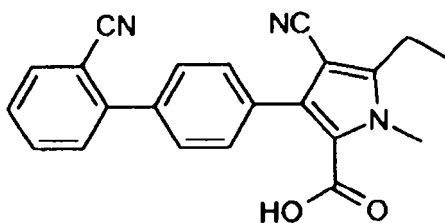
3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que A es



4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, F, Cl o -alquilo (C1-4).

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>4</sup> representa H, -alcoxi (C1-4), -CN o -S alquilo (C1-4).

6. Un compuesto según la reivindicación 1 que es:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 324 044 T3

7. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como un producto farmacéutico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65