



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 303**

51 Int. Cl.:
C07D 207/32 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **97302245 .2**
86 Fecha de presentación : **02.04.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0799823**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.1997**

54 Título: **Derivados 1,2-difenilpirrol, su preparación y sus usos terapéuticos.**

30 Prioridad: **05.04.1996 JP 8-83562**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Kimura, Tomio;**
Noguchi, Yasuo;
Nakao, Akira;
Suzuki, Keisuke;
Ushiyama, Shigeru;
Kawara, Akihiro y
Miyamoto, Masaaki

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 296 303 T3

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 1,2-difenilpirrol, su preparación y sus usos terapéuticos.

La presente invención se refiere a una serie de nuevos derivados de 1,2-difenilpirrol que tienen valiosas actividades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antialérgicas y tienen la capacidad de inhibir la producción de leucotrienos e inhibir la resorción ósea, y que están relativamente exentos de los efectos secundarios que generalmente se producen como resultado de la administración de compuestos que tienen estas clases de actividades. La invención también aporta métodos y composiciones que usan estos nuevos compuestos, así como procesos para su preparación.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) han venido siendo muy usados con finalidades clínicas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la pirexia, el dolor y el edema. Sin embargo, los efectos adversos de estos fármacos, tales como trastornos gastrointestinales y trastornos renales, representan problemas para todo paciente que tome el fármaco por espacio de un prolongado periodo de tiempo, así como para los pacientes de más edad. Hay dos vías metabólicas principales que comienzan con los ácidos araquidónicos. Éstas son la vía que conduce a la producción de prostaglandinas (PG) y la vía que conduce a la producción de leucotrienos (LT).

Se cree que los NSAIDs actúan inhibiendo la acción de la PG-ciclooxigenasa (COX), la cual es un paso crucial en la producción de PG a partir de ácido araquidónico. Se ha descubierto recientemente que están presentes en la COX dos isozimas llamadas COX-1 y COX-2.

Se ha descubierto que la COX-1 está normalmente presente en el estómago, los intestinos, los riñones y otros tejidos y sirve para producir PG que funciona fisiológicamente, mientras que la COX-2 es inducida por endotoxinas y citoquinas inflamatorias tales como la IL-1, el TNF α y sustancias similares, y es expresada específicamente en un sitio inflamatorio para producir PG que funciona como un mediador de reacciones inflamatorias. Con el descubrimiento de estas dos isozimas, se pensó que agentes antiinflamatorios que específicamente inhiban la COX-2 sin inhibir la COX-1 estarían exentos de los efectos secundarios que son ocasionados por los fármacos convencionales y podrían ser un nuevo tipo de agente antiinflamatorio.

Por otro lado, es sabido que la IL-1, el TNF α , la IL-6 y la IL-8, las citoquinas inflamatorias, son producidas en monocitos, macrófagos y células sinoviales como resultado de varios estimulantes inflamatorios, e influyen a los de una serie de procesos biológicos tales como la producción de PG, la expresión de moléculas de adherencia celular, la producción de collagenasa-proteasa, la activación de osteoclastos, la pirexia, la producción de proteína de fase aguda y la actividad quimiotáctica de los leucocitos.

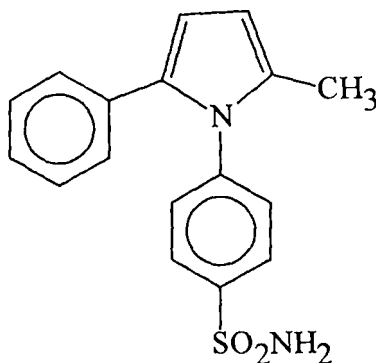
Se dice que estas citoquinas van asociadas a la progresión de varias enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la artritis reumática crónica. Así, los fármacos que inhiben las acciones de las citoquinas son útiles como nuevo tipo de agente antiinflamatorio.

Recientemente se ha considerado que las prostaglandinas, sintetizadas por las células osteoblásticas mediante inducción por COX-2, activan las células osteoclasticas y por consiguiente inducen la resorción ósea. En consecuencia, se prevé que los inhibidores de COX-2 sean útiles para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que van acompañadas por o son el resultado de resorción o destrucción ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Se ha demostrado por otro lado que los leucotrienos intervienen en gran medida en la inflamación, la alergia y la formación de úlcera gástrica.

Se piensa por consiguiente que los inhibidores de la síntesis tanto de LT como de PG son fármacos más deseables para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inflamatorias.

De entre los derivados de 1,2-difenilpirrol conocidos que tienen acciones analgésicas y antiflogísticas, está descrito en la Patente Alemana N° 1938904 un compuesto representado por la fórmula siguiente:



De aquí en adelante se llama a este compuesto "Compuesto A".

Sin embargo, este compuesto no es suficientemente eficaz, y por lo tanto serían deseables compuestos más eficaces.

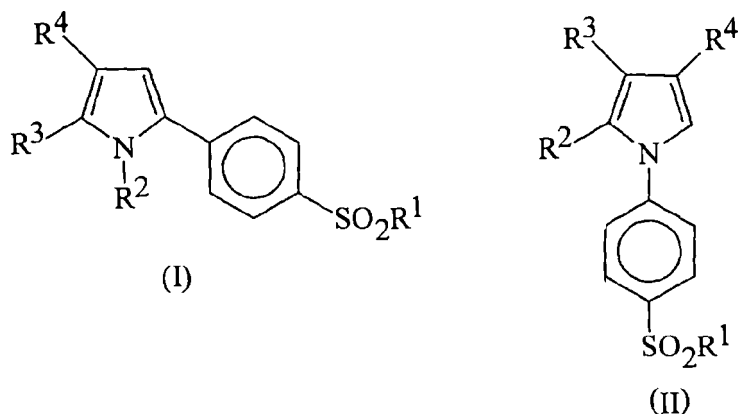
El documento WO 95/15316 describe pirazolilbencenosulfonamidas sustituidas que son útiles en el tratamiento de la inflamación y los trastornos relacionados con la inflamación. Estos compuestos se diferencian de los de la presente invención en que contienen un anillo de pirazol, mientras que los compuestos de la presente invención contienen un anillo de pirrol.

El documento WO 97/38986, que fue publicado con posterioridad a la fecha de presentación de la presente solicitud, describe derivados de bencenosulfonamida sustituida que son útiles como profármacos de inhibidores de la COX-2. Estos compuestos se diferencian de los de la presente invención en la naturaleza de los sustituyentes que se definen más adelante como R¹.

El documento WO 98/25896, que fue también publicado con posterioridad a la fecha de presentación de la presente solicitud, describe compuestos de pirrolilo sustituidos que son útiles para tratar trastornos relacionados con la inflamación. En estos compuestos, al menos uno de los sustituyentes en el grupo pirrol es un grupo fenilo sustituido con un grupo metilsulfonilo o sulfamoilo. Estos compuestos se diferencian de los de la presente invención en la naturaleza de los sustituyentes en el grupo fenilo que lleva metilsulfonilo o sulfamoilo y los que se definen más adelante como R² y β.

Hemos descubierto ahora una serie de nuevos compuestos que tienen la actividad requerida y no parecen presentar los efectos secundarios de los compuestos conocidos, tales como trastornos gastrointestinales. Además, los compuestos también tienen sorprendentemente la capacidad de inhibir la producción de leucotrienos y de inhibir la resorción ósea, que son ambas cosas que tienen valor terapéutico y profiláctico.

Los compuestos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y (II):



en los cuales:

R¹ representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo amino;

R² representa a un grupo fenilo que es insustituido o bien está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α y/o los sustituyentes β, que se definen más adelante;

R³ representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α, que se definen más adelante;

R⁴ representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α, que se definen más adelante, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo que es como se define a continuación, o un grupo aralquilo que es como se define a continuación;

dichos grupos arilo tienen de 6 a 14 átomos de carbono cíclicos en un anillo carbocíclico y son insustituidos o están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α y/o los sustituyentes β, que se definen más adelante;

dichos grupos aralquilo y las partes aralquilo de dichos grupos aralquiloalcarbonilo son grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos por al menos un grupo arilo como los definidos anteriormente;

dichos sustituyentes α son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

dichos sustituyentes β son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituídos o están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α definidos anteriormente, grupos alcanoiloxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también aporta el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o aliviar el dolor o la inflamación en un mamífero, que puede ser humano.

La invención también aporta el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la resorción ósea en un mamífero, que puede ser humano.

La invención también aporta el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de leucotrienos en un mamífero, que puede ser humano.

La invención también aporta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Donde R^1 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo e isohexilo. De éstos, preferimos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, y con la máxima preferencia el grupo metilo.

De los grupos y átomos anteriormente mencionados, preferimos que R^1 represente a un grupo metilo o un grupo amino, de los cuales el más preferido es el grupo amino.

Donde R^2 representa a un grupo fenilo sustituido, éste puede tener de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, y con la máxima preferencia 1 sustituyente. Donde hay más de un sustituyente, éstos pueden ser los mismos o bien distintos unos de otros. Los sustituyentes se seleccionan de entre los miembros del grupo que consta de sustituyentes α y sustituyentes β , que han sido definidos anteriormente y se ejemplifican a continuación, más preferiblemente de entre los miembros del grupo que consta de sustituyentes α^1 y sustituyentes β^1 , que se definen y se ejemplifican a continuación, y aún más preferiblemente de entre los miembros del grupo que consta de sustituyentes α^1 y sustituyentes β^2 , que definen y se ejemplifican a continuación.

Los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los sustituyentes β^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los sustituyentes β^2 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Donde el sustituyente α o el sustituyente α^1 representa a un átomo de halógeno, éste puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, de los cuales son preferidos los átomos de flúor, cloro y bromo.

Donde el sustituyente α o el sustituyente α^1 representa a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 1-metilpentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, hexiloxi e isohexiloxi. De éstos preferimos los grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi, y con la máxima preferencia los grupos metoxi y etoxi.

Donde el sustituyente α o el sustituyente α^1 representa a un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metiltio, etiltio,

propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, 2-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 2-etilbutiltio, hexiltio e isohexiltio. De éstos preferimos los grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente los grupos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y t-butiltio, y con la máxima preferencia los grupos metiltio y etiltio.

Donde el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo e isohexilo. De éstos preferimos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, y con la máxima preferencia los grupos metilo y etilo. Tales grupos pueden ser insustituídos o bien pueden estar sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α o (α^1) que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, y particularmente por los átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de tales grupos haloalquilo incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo, de los cuales son preferidos los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo y bromometilo, y los más preferidos son los grupos fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En general, donde el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa a un grupo alquilo sustituido, no hay restricción particular alguna con respecto al número de sustituyentes, exceptuando las que puedan venir impuestas por el número de posiciones sustituibles o posiblemente por constricciones estéricas. Sin embargo, normalmente preferimos de 1 a 3 de tales sustituyentes.

Donde el sustituyente β representa a un grupo alcanoiloxi, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de grupos alcanoiloxi incluyen los grupos formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi, valeriloxi, isovaleriloxi y hexanoiloxi, de los cuales son preferidos los grupos acetoxi y propioniloxi.

Donde el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa a un grupo alcanoiltilio, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tenga de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono. Los ejemplos específicos de grupos alcanoiltilio incluyen los grupos formiltio, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltilio, valeriltio, isovaleriltio y hexanoiltio, de los cuales son preferidos los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y son más preferidos los grupos acetiltio y propioniltio.

Donde el sustituyente β representa a un grupo cicloalquiloxi, éste preferiblemente tiene de 3 a 8 átomos de carbono en un único anillo carbocíclico, y los ejemplos incluyen los grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi, de los cuales son preferidos los grupos ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, siendo el más preferido el grupo ciclopentiloxi.

Donde el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa a un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi, de los cuales son preferidos los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, son más preferidos los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi y bromometoxi, y los más preferidos son los grupos fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Donde el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa a un grupo alquilendioxio que tiene de 1 a 6 (o 4) átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metilendioxio, etilendioxio, trimetilendioxio, tetrametilendioxio, pentametilendioxio, hexametilendioxio y propilendioxio, de los cuales son preferidos los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y son más preferidos los grupos metilendioxio y etilendioxio.

Los específicos ejemplos preferidos de R^2 incluyen: el grupo fenilo; grupos fenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alquilo de $C_1 - C_4$, alcoxi de $C_1 - C_4$, alquiltio de $C_1 - C_4$, mercapto y alcanoiltilio de $C_1 - C_4$, tales como los grupos 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, p-tolilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 4-etiltiofenilo, 4-mercaptofenilo, 4-acetiltiofenilo, 4-propioniltiofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3,5-dicloro-4-metoxifenilo y 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo; grupos fenilo trifluorometil-, difluorometoxi- o trifluorometoxi-sustituídos, tales como los grupos 4-trifluorometilfenilo, 4-difluorometoxifenilo y 4-trifluorometoxifenilo; y grupos fenilo metilendioxio- o etilendioxio-sustituídos, tales como los grupos 3,4-metilendioxifenilo y 3,4-etilendioxifenilo.

ES 2 296 303 T3

En los compuestos de fórmula (I) y (II), R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , y preferiblemente por al menos uno de los sustituyentes α^1 , que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, y más preferiblemente por al menos un átomo de halógeno.

Donde R^3 representa a un átomo de halógeno, éste puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Donde R^3 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, y los ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo e isohexilo. De éstos, preferimos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, y con la máxima preferencia los grupos metilo y etilo.

Donde R^3 representa a un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que esté sustituido por al menos uno de los sustituyentes α (o α^1), que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, y particularmente por un átomo de halógeno. Los ejemplos de la parte alquilo pueden ser como se ha indicado anteriormente en relación con los grupos insustituídos. Los ejemplos específicos de tales grupos haloalquilo incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo, de los cuales son preferidos los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, yodometilo, clorometilo, triclorometilo, bromometilo, 2-cloroetilo y 3-cloropropilo, y los más preferidos son los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2-cloroetilo.

R^3 preferiblemente representa a un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno (tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo); un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo o un grupo 2-cloroetilo.

En los compuestos de fórmulas (I) y (II), R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β (preferiblemente al menos uno de los sustituyentes α^1 , que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, o de los sustituyentes β^3 , que se definen a continuación y están incluidos en los grupos anteriormente ejemplificados en relación con los sustituyentes β), un grupo aralquilo (que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo y de 6 a 14 átomos de carbono, y preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, en la parte arilo) o un grupo aralquilo (que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo y de 6 a 14 átomos de carbono, y preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, en la parte arilo) sustituido por al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β (preferiblemente al menos uno de los sustituyentes α^1 o los sustituyentes β^3).

Los sustituyentes β^3 incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α , y grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, todos ellos como se ha definido y ejemplificado anteriormente.

En particular, preferimos que R^4 represente a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono y esté sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 , que se definen a continuación y están incluidos en los grupos anteriormente ejemplificados en relación con los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo que tenga de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que sea insustituido o esté sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 , que se definen a continuación y están incluidos en los grupos anteriormente ejemplificados en relación con los sustituyentes β , o un grupo aralquilo que sea insustituido o esté sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 .

Los sustituyentes α^2 incluyen a grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, todos ellos como se ha definido y ejemplificado anteriormente.

Los sustituyentes β^4 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituídos o están sustituidos por al menos un átomo de halógeno, y grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, todos ellos como se ha definido y ejemplificado anteriormente.

Donde R^4 representa a un grupo alquilo, éste puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tenga de 1 a 6, y preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, y los ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo e isohexilo. De éstos, preferimos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, y con la máxima preferencia el grupo metilo.

Donde R^4 representa a un grupo alquilo sustituido, éste puede ser cualquiera de los grupos alquilo que han sido ejemplificados anteriormente, y particularmente el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo o hexilo. Tales grupos están sustituidos por uno o varios de los sustituyentes α que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, y especialmente por el grupo hidroxilo, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno tales como los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. No hay restricción particular alguna con respecto al número de tales sustituyentes, exceptuando las que puedan venir impuestas por el número de posiciones sustituibles y posiblemente por constricciones estéricas. Sin embargo, en general se prefieren de 1 a 3 sustituyentes. En el caso de sustituyentes que no sean átomos de halógeno, es más preferido un único sustituyente.

Donde R^4 representa a un grupo cicloalquilo, éste tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, de los cuales son preferidos los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y el más preferido es el grupo ciclopropilo.

Donde R^4 representa a un grupo arilo, éste es un grupo aromático carbocíclico que preferiblemente tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos, como por ejemplo un grupo fenilo o naftilo (p. ej. 1- o 2-naftilo). Un grupo de este tipo puede ser sustituido o insustituido, y, si es sustituido, los sustituyentes se seleccionan de entre los miembros del grupo que consta de los sustituyentes α y los sustituyentes β , que han sido definidos y ejemplificados anteriormente.

Donde R^4 representa a un grupo aralquilo, éste es un grupo alquilo (que puede ser como se ha definido y ejemplificado anteriormente en relación con R^1) que preferiblemente tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y está sustituido por preferiblemente de 1 a 3 (y más preferiblemente 1) grupos arilo, que pueden ser como se ha definido y ejemplificado anteriormente. Este grupo aralquilo puede ser sustituido o insustituido en la parte arilo, y, si es sustituido, los sustituyentes son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de los sustituyentes α y los sustituyentes β , que han sido definidos y ejemplificados anteriormente. Los ejemplos específicos de los grupos insustituídos incluyen los grupos bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

Donde estos grupos arilo y aralquilo son sustituidos, no hay restricción particular alguna con respecto al número de tales sustituyentes, exceptuando las que puedan venir impuestas por el número de posiciones sustituibles (5 en el caso de los grupos fenilo y 7 en el caso de los grupos naftilo) y posiblemente por constricciones estéricas. Los ejemplos preferidos de tales sustituyentes incluyen: átomos de halógeno, tales como los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo; grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo; grupos haloalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 3-fluoropropilo y 4-fluoropropilo; grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi; y grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, tales como los grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

Los ejemplos preferidos de grupos y átomos que pueden estar representados por R^4 incluyen: el átomo de hidrógeno; grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, isopropilo, butilo e isobutilo; grupos mono-, di- o tri-haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como los grupos fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, bromodifluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluorometilo; el grupo hidroximetilo; grupos alcoximetilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, tales como los grupos metoximetilo y etoximetilo; grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; el grupo fenilo; grupos mono- o di-fluorofenilo, tales como los grupos 4-fluorofenilo y 2,4-difluorofenilo; grupos mono- o di-metoxifenilo, tales como los grupos 4-metoxifenilo y 3,4-dimetoxifenilo; grupos toliilo, tales como los grupos p-tolilo y o-tolilo; grupos ciclopentiloxi(metoxi)fenilo, tales como el grupo 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilo; grupos trifluorometilfenilo, tales como el grupo 4-trifluorometilfenilo; el grupo bencilo; grupos bencilo sustituidos, tales como los grupos 4-metoxibencilo y 3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilo; el grupo fenetilo; grupos naftilo, tales como los grupos 1-naftilo y 2-naftilo; y grupos naftilmetilo, tales como los grupos 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

Son clases preferidas de compuestos de la presente invención aquellos compuestos de fórmula (I) y (II) y sales de los mismos en los cuales:

(A) R^1 representa a un grupo metilo o un grupo amino;

(B) R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^1 , que se definen a continuación;

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos mercapto, grupos alcanolilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

ES 2 296 303 T3

(C) R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 , que se definen a continuación;

5 los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

10 (D) R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que han sido definidos anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^3 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los anteriormente definidos;

15 los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

20 los sustituyentes β^3 incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α , y grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

25 Son compuestos particularmente preferidos de la presente invención aquellos compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos en los cuales R^1 es como se ha definido en (A) anteriormente, R^2 es como se ha definido en (B) anteriormente, R^3 es como se ha definido en (C) anteriormente y R^4 es como se ha definido en (D) anteriormente.

30 Son clases más preferidas de compuestos de la presente invención aquellos compuestos de fórmula (I) y (II) y sales de los mismos en los cuales:

(E) R^1 representa a un grupo amino;

35 (F) R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^2 , que se definen a continuación, y más preferiblemente con 1 a 3 de dichos sustituyentes;

40 los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

45 los sustituyentes β^2 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

(G) R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

50 (H) R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 , anteriormente definidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los definidos anteriormente;

55 los sustituyentes α^2 incluyen a grupos hidroxí, átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^4 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituidos o están sustituidos por al menos un átomo de halógeno, y grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

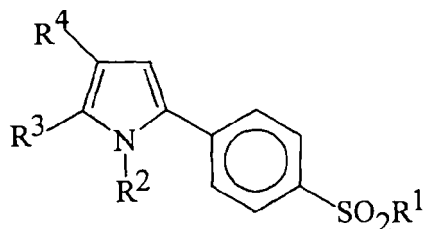
60 Son compuestos particularmente preferidos de la presente invención aquellos compuestos de fórmula (I) y (II) y sales de los mismos en los cuales R^1 es como se ha definido en la (E) anteriormente, R^2 es como se ha definido en (F) anteriormente, R^3 es como se ha definido en (G) anteriormente y R^4 es como se ha definido en (H) anteriormente.

65 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios estereoisómeros, isómeros R y S , en dependencia de la presencia de átomos de carbono asimétricos. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas.

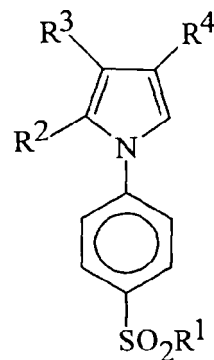
Los compuestos de la invención pueden admitir agua al ser efectuada la exposición de los mismos a la atmósfera para absorber agua o para producir un hidrato. La presente invención cubre tales hidratos. Adicionalmente, ciertos otros disolventes pueden ser admitidos por los compuestos de la presente invención para producir solvatos, los cuales también forman parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden formar sales. Los ejemplos de tales sales incluyen: sales con un metal alcalino, tal como sodio, potasio o litio; sales con un metal alcalinotérreo, tal como bario o calcio; sales con otro metal, tal como magnesio o aluminio; sales amónicas; sales de bases orgánicas, tales como una sal con metilamina, dimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina o dicitohexilamina; y sales con un aminoácido básico, tal como lisina o arginina.

Son ejemplos específicos de compuestos de la presente invención aquellos compuestos de fórmula (I) y (II) en los cuales los grupos sustituyentes son como se define en la respectiva de las Tablas 1 [fórmula (I)] y 2 [fórmula (2)]:



(I)



(II)

En estas Tablas se usan las abreviaturas siguientes:

Ac	acetilo
Bu	butilo
Byr	butirilo
<i>i</i> Byr	isobutirilo
Bz	bencilo
Et	etilo
For	formilo
Me	metilo
Ph	fenilo
Piv	pivaloilo
<i>c</i> Pn	ciclopentilo
Pr	propilo
<i>c</i> Pr	ciclopropilo
<i>i</i> Pr	isopropilo
Pm	propionilo
<i>i</i> Val	isovalerilo
Val	valerilo

TABLA 1

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	Me	Ph	H	H
1-2	Me	Ph	H	Me
1-3	Me	4-F-Ph	H	H
1-4	Me	4-F-Ph	F	H
1-5	Me	4-F-Ph	Cl	H

ES 2 296 303 T3

5	1-6	Me	4-F-Ph	Br	H
	1-7	Me	4-F-Ph	I	H
	1-8	Me	4-F-Ph	Me	H
	1-9	Me	4-F-Ph	Et	H
	1-10	Me	4-F-Ph	Pr	H
	1-11	Me	4-F-Ph	Bu	H
10	1-12	Me	4-F-Ph	CH ₂ F	H
	1-13	Me	4-F-Ph	CHF ₂	H
	1-14	Me	4-F-Ph	CF ₃	H
15	1-15	Me	4-F-Ph	H	Me
	1-16	Me	4-F-Ph	F	Me
	1-17	Me	4-F-Ph	Cl	Me
	1-18	Me	4-F-Ph	Br	Me
	1-19	Me	4-F-Ph	I	Me
20	1-20	Me	4-F-Ph	Me	Me
	1-21	Me	4-F-Ph	Et	Me
	1-22	Me	4-F-Ph	Pr	Me
25	1-23	Me	4-F-Ph	H	Et
	1-24	Me	4-F-Ph	H	Pr
	1-25	Me	4-F-Ph	H	Bu
	1-26	Me	4-F-Ph	H	cPr
	1-27	Me	4-F-Ph ,	H	Ph
30	1-28	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
	1-29	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
	1-30	Me	4-F-Ph	Me	CHF ₂
	1-31	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
35	1-32	Me	4-F-Ph	Me	CF ₃
	1-33	Me	4-MeO-Ph	H	H
	1-34	Me	4-MeO-Ph	H	Me
	1-35	Me	4-Cl-Ph	H	H
40	1-36	Me	4-Cl-Ph	H	Me
	1-37	Me	4-Me-Ph	H	H
	1-38	Me	4-Me-Ph	H	Me
	1-39	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
45	1-40	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
	1-41	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
	1-42	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
	1-43	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
50	1-44	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
	1-45	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
	1-46	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
	1-47	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
55	1-48	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
	1-49	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
	1-50	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
	1-51	Me	3,4-diF-Ph	H	H
60	1-52	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
	1-53	Me	2,4-diF-Ph	H	H
	1-54	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
	1-55	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
65	1-56	Me	3,4-diMe-Ph	H	Me
	1-57	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
	1-58	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me

ES 2 296 303 T3

	1-59	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
	1-60	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
5	1-61	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
	1-62	Me	4-F-Ph	Me	CH ₂ OH
	1-63	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
	1-64	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
10	1-65	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
	1-66	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
	1-67	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
	1-68	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
15	1-69	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
	1-70	NH ₂	Ph	H	H
	1-71	NH ₂	Ph	H	Me
	1-72	NH ₂	Ph	Me	H
20	1-73	NH ₂	4-F-Ph	H	H
	1-74	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
	1-75	NH ₂	4-F-Ph	Cl	Me
	1-76	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
25	1-77	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
	1-78	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
	1-79	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
	1-80	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
30	1-81	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
	1-82	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
	1-83	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
	1-84	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
35	1-85	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
	1-86	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
	1-87	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Bu
	1-88	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
40	1-89	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
	1-90	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
	1-91	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
	1-92	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
45	1-93	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
	1-94	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
	1-95	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
	1-96	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
50	1-97	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
	1-98	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
	1-99	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
	1-100	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
55	1-101	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
	1-102	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
	1-103	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
	1-104	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
60	1-105	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
	1-106	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
	1-107	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
	1-108	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
65	1-109	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
	1-110	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	H
	1-111	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	H

ES 2 296 303 T3

1-112	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-113	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-114	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
1-115	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-116	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-117	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
1-118	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	H
1-119	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	Me
1-120	NH ₂	3,4-diF-Ph	Me	H
1-121	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	H
1-122	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	Me
1-123	NH ₂	2,4-diF-Ph	Me	H
1-124	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	H
1-125	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-126	NH ₂	3,4-diMe-Ph	Me	H
1-127	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H
1-128	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	Me
1-129	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Me	H
1-130	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	H
1-131	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-132	NH ₂	3,4-diCl-Ph	Me	H
1-133	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
1-134	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
1-135	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-136	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-137	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-138	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-139	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-140	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-141	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-142	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-143	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
1-144	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
1-145	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
1-146	NH ₂	2,4,6-triMe-Ph	H	Me
1-147	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	H
1-148	NH ₂	4-MeO-Ph	Br	H
1-149	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	Me
1-150	NH ₂	2-F-4-Cl-Ph	H	Me
1-151	NH ₂	4-EtO-Ph	Cl	H
1-152	NH ₂	4-MeS-Ph	Cl	H
1-154	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-155	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Cl	H
1-156	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-157	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me

TABLA 2

Comp. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-1	Me	Ph	H	H
2-2	Me	Ph	H	Me
2-3	Me	4-F-Ph	H	H
2-4	Me	4-F-Ph	F	H
2-5	Me	4-F-Ph	Cl	H
2-6	Me	4-F-Ph	Br	H

ES 2 296 303 T3

5	2-7	Me	4-F-Ph	I	H
	2-8	Me	4-F-Ph	Me	H
	2-9	Me	4-F-Ph	Et	H
	2-10	Me	4-F-Ph	Pr	H
	2-11	Me	4-F-Ph	H	Me
	2-12	Me	4-F-Ph	H	Et
10	2-13	Me	4-F-Ph	H	Pr
	2-14	Me	4-F-Ph	H	Bu
	2-15	Me	4-F-Ph	H	cPr
	2-16	Me	4-F-Ph	H	Ph
15	2-17	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
	2-18	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
	2-19	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
20	2-20	Me	4-MeO-Ph	H	H
	2-21	Me	4-MeO-Ph	Me	H
	2-22	Me	4-MeO-Ph	H	Me
	2-23	Me	4-Cl-Ph	H	H
	2-24	Me	4-Cl-Ph	Me	H
25	2-25	Me	4-Me-Ph	H	H
	2-26	Me	4-Me-Ph	Me	H
	2-27	Me	4-Me-Ph	H	Me
	2-28	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
30	2-29	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
	2-30	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
	2-31	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
	2-32	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
35	2-33	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
	2-34	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
	2-35	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
	2-36	Me	4-CHF ₂ O-Ph	H	H
40	2-37	Me	4-CHF ₂ O-Ph	Me	H
	2-38	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
	2-39	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
	2-40	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
45	2-41	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
	2-42	Me	3,4-diF-Ph	H	H
	2-43	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
	2-44	Me	2,4-diF-Ph	H	H
50	2-45	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
	2-46	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
	2-47	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
	2-48	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
55	2-49	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
	2-50	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
	2-51	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
	2-52	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
60	2-53	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
	2-54	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
	2-55	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
	2-56	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
65	2-57	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
	2-58	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
	2-59	NH ₂	Ph	H	H

ES 2 296 303 T3

5	2-60	NH2	Ph	H	Me
	2-61	NH2	Ph	Me	H
	2-62	NH2	4-F-Ph	H	H
	2-63	NH2	4-F-Ph	H	Me
	2-64	NH2	4-F-Ph	Me	H
	2-65	NH2	4-F-Ph	H	Et
10	2-66	NH2	4-F-Ph	H	Pr
	2-67	NH2	4-F-Ph	H	Bu
	2-68	NH2	4-F-Ph	H	cPr
	2-69	NH2	4-F-Ph	H	Ph
15	2-70	NH2	4-F-Ph	H	CH2Ph
	2-71	NH2	4-F-Ph	H	CHF2
	2-72	NH2	4-F-Ph	H	CF3
	2-73	NH2	4-MeO-Ph	H	H
20	2-74	NH2	4-MeO-Ph	H	Me
	2-75	NH2	4-MeO-Ph	H	Et
	2-76	NH2	4-MeO-Ph	Me	H
	2-77	NH2	4-EtO-Ph	H	H
25	2-78	NH2	4-EtO-Ph	H	Me
	2-79	NH2	4-EtO-Ph	Me	H
	2-80	NH2	4-PrO-Ph	H	Me
	2-81	NH2	4-MeS-Ph	H	H
30	2-82	NH2	4-MeS-Ph	H	Me
	2-83	NH2	4-MeS-Ph	Me	H
	2-84	NH2	4-Cl-Ph	H	H
	2-85	NH2	4-Cl-Ph	H	Me
35	2-86	NH2	4-Cl-Ph	Me	H
	2-87	NH2	4-Me-Ph	H	H
	2-88	NH2	4-Me-Ph	Me	H
	2-89	NH2	4-Me-Ph	H	Me
40	2-90	NH2	4-Et-Ph	H	H
	2-91	NH2	4-Et-Ph	H	Me
	2-92	NH2	4-Et-Ph	Me	H
	2-93	NH2	4-iPr-Ph	H	Me
45	2-94	NH2	3-Cl-4-F-Ph	H	H
	2-95	NH2	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
	2-96	NH2	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
	2-97	NH2	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
50	2-98	NH2	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
	2-99	NH2	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
	2-100	NH2	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
	2-101	NH2	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
55	2-102	NH2	4-CF3-Ph	H	Me
	2-103	NH2	4-CHF2O-Ph	H	Me
	2-104	NH2	4-CF3O-Ph	H	Me
	2-105	NH2	2-F-4-MeO-Ph	H	Me
60	2-106	NH2	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
	2-107	NH2	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
	2-108	NH2	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
	2-109	NH2	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
65	2-110	NH2	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
	2-111	NH2	3,4-diF-Ph	H	H
	2-112	NH2	3,4-diF-Ph	H	Me

ES 2 296 303 T3

5	2-113	NH2	3,4-diF-Ph	Me	H
	2-114	NH2	2,4-diF-Ph	H	H
	2-115	NH2	2,4-diF-Ph	H	Me
	2-116	NH2	2,4-diF-Ph	Me	H
	2-117	NH2	3,4-diMe-Ph	H	H
	2-118	NH2	3,4-diMe-Ph	H	Me
10	2-119	NH2	3,4-diMe-Ph	Me	H
	2-120	NH2	2,4-diCl-Ph	H	H
	2-121	NH2	2,4-diCl-Ph	H	Me
	2-122	NH2	2,4-diCl-Ph	Me	H
15	2-123	NH2	3,4-diCl-Ph	H	H
	2-124	NH2	3,4-diCl-Ph	H	Me
	2-125	NH2	3,4-diCl-Ph	Me	H
	2-126	NH2	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
20	2-127	NH2	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
	2-128	NH2	4-F-Ph	H	CH2OH
	2-129	NH2	4-F-Ph	H	CH2OMe
	2-130	NH2	4-MeO-Ph	H	CH2OH
25	2-131	NH2	4-MeO-Ph	H	CH2OMe
	2-132	NH2	4-Cl-Ph	H	CH2OH
	2-133	NH2	4-Cl-Ph	H	CH2OMe
	2-134	NH2	4-Me-Ph	H	CH2OH
30	2-135	NH2	4-Me-Ph	H	CH2OMe
	2-136	NH2	3,5-diCl-4-MeO-Ph	H	Me
	2-137	NH2	3,5-diMe-4-MeO-Ph	H	Me
	2-138	NH2	2,3-diCl-Ph	H	Me
35	2-139	NH2	3,5-diCl-Ph	H	Me
	2-140	NH2	2,4,5-triMe-Ph	H	Me
	2-141	NH2	3-cPnO-4-MeO-Ph	H	Me
	2-142	NH2	3-CF3-4-Cl-Ph	H	Me
40	2-143	NH2	3-F-4-Me-Ph	H	Me
	2-144	NH2	3-Me-4-Cl-Ph	H	Me
	2-145	NH2	2,4-diMe-Ph	H	Me
	2-146	NH2	4-OH-Ph	H	Me
45	2-147	NH2	3,5-diMe-Ph	H	Me
	2-150	NH2	4-MeO-Ph	H	3-cPnO-4-MeO-Bz

De los compuestos anteriormente enumerados, los compuestos específicos particularmente preferidos son los siguientes:

- (1) 3-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (2) 4-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (3) 1-(4-Fluorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (4) 1-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (5) 5-Fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol
- (6) 2-(4-Metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (7) 1-(4-Metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol
- (8) 4-Etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

ES 2 296 303 T3

(9) 2-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(10) 4-Metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(11) 2-(4-Etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(12) 2-(4-Metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(13) 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(14) 4-Metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(15) 2-(3,4-Dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(16) 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(17) 4-Metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(18) 5-Cloro-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(19) 4-Metil-1-(3,4-dimetilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(20) 5-Cloro-1-(4-etoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(21) 5-Cloro-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(22) 1-(4-Etiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(23) 2-(3,5-Dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(24) 1-(4-Mercaptofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(25) 1-(4-Acetiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

De éstos, los compuestos más preferidos son los Núms. (2), (6), (9), (10), (11), (12), (13), (15) y (17), y los sumamente preferidos son los compuestos Núms. (11), (15) y (17).

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante los de una variedad de procesos que son perfectamente conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo como se indica en los siguientes Métodos A a L.

Los siguientes Métodos A a E y K ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

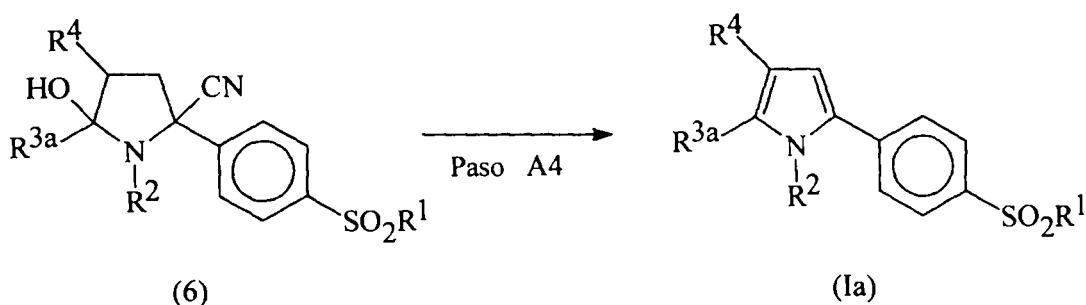
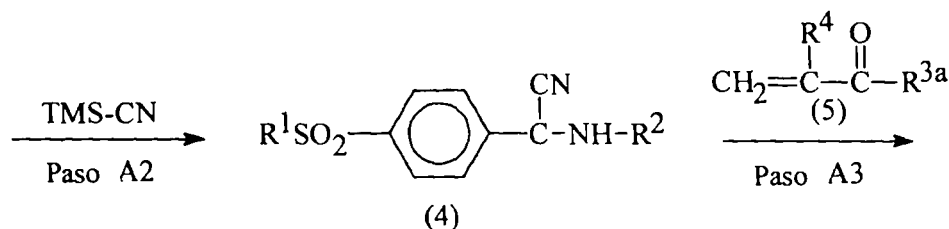
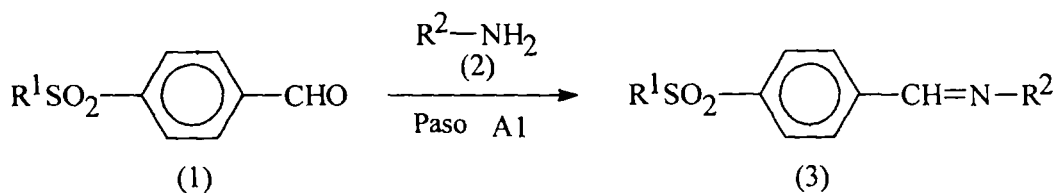
Método A

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ia) en los cuales R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido que tiene al menos uno de los sustituyentes α .

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 296 303 T3

Esquema de Reacción A



En las fórmulas anteriormente ilustradas, R^1 , R^2 y R^4 son como se ha definido anteriormente, y R^{3a} representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y tiene al menos uno de los sustituyentes α como los definidos y ejemplificados anteriormente.

Paso A1

En este Paso se prepara un compuesto de aldimina de fórmula (3) mediante la condensación por deshidratación de un compuesto de benzaldehído de fórmula (1) con un compuesto de anilina de fórmula (2) en un disolvente inerte.

La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervienen y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropano y butanol; y ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido propiónico. De estos disolventes, preferimos los alcoholes.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente realizar la reacción a una temperatura de 5°C a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura que vaya desde la temperatura ambiente hasta los 150°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que se han perfilado anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 20 horas, y más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

ES 2 296 303 T3

La reacción puede realizarse mientras se retira el agua que es producida en la reacción, pero la reacción normalmente tendrá lugar suficientemente sin necesidad de procedimiento alguno de ese tipo.

5 Paso A2

En este Paso se prepara un compuesto de anilinnitrilo de fórmula (4) mediante la adición de cianuro de hidrógeno al compuesto de aldimina de fórmula (3) preparado como se ha descrito en el Paso A1.

10 La reacción puede efectuarse haciendo que el compuesto de aldimina de fórmula (3) reaccione con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro de estaño o cloruro de cinc.

15 La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano. De estos disolventes, preferimos los éteres.

20 La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo que se usen. Sin embargo, en general consideramos conveniente realizar la reacción a una temperatura de 5°C a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura que vaya desde la temperatura ambiente hasta los 150°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 30 minutos a 100 horas, y más preferiblemente de 1 hora a 30 horas.

Paso A3 y Paso A4

35 En estos Pasos se prepara el deseado el compuesto de fórmula (1a), que es un compuesto de la presente invención, haciendo que el compuesto de anilinnitrilo de fórmula (4), preparado como se ha descrito en el Paso A2, reaccione con un aldehído α,β -insaturado o compuesto de cetona de fórmula (5), para obtener un compuesto de pirrolidina de fórmula (6) que es luego deshidratado y deshidrogencianatado en una modificación del método de V.A. Treibs y R. Derra [Ann Chem. 589, 176 (1954)].

40 Paso A3

45 Este Paso es realizado en presencia de una base. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza de las bases que se usen, y puede igualmente usarse aquí cualquier base de las que se usan comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica y bis (trimetilsilil)amida de litio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como etóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico y t-butoxido potásico. De éstas, preferimos las amidas de litio.

50 La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol. De éstos, preferimos los éteres.

55 La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo que se usen. Sin embargo, en general consideramos conveniente realizar la reacción a una temperatura de -78°C a 100°C, y más preferiblemente a una temperatura que vaya desde los -78°C hasta la temperatura ambiente. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que se han perfilado anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 30 horas, y más preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

Paso A4

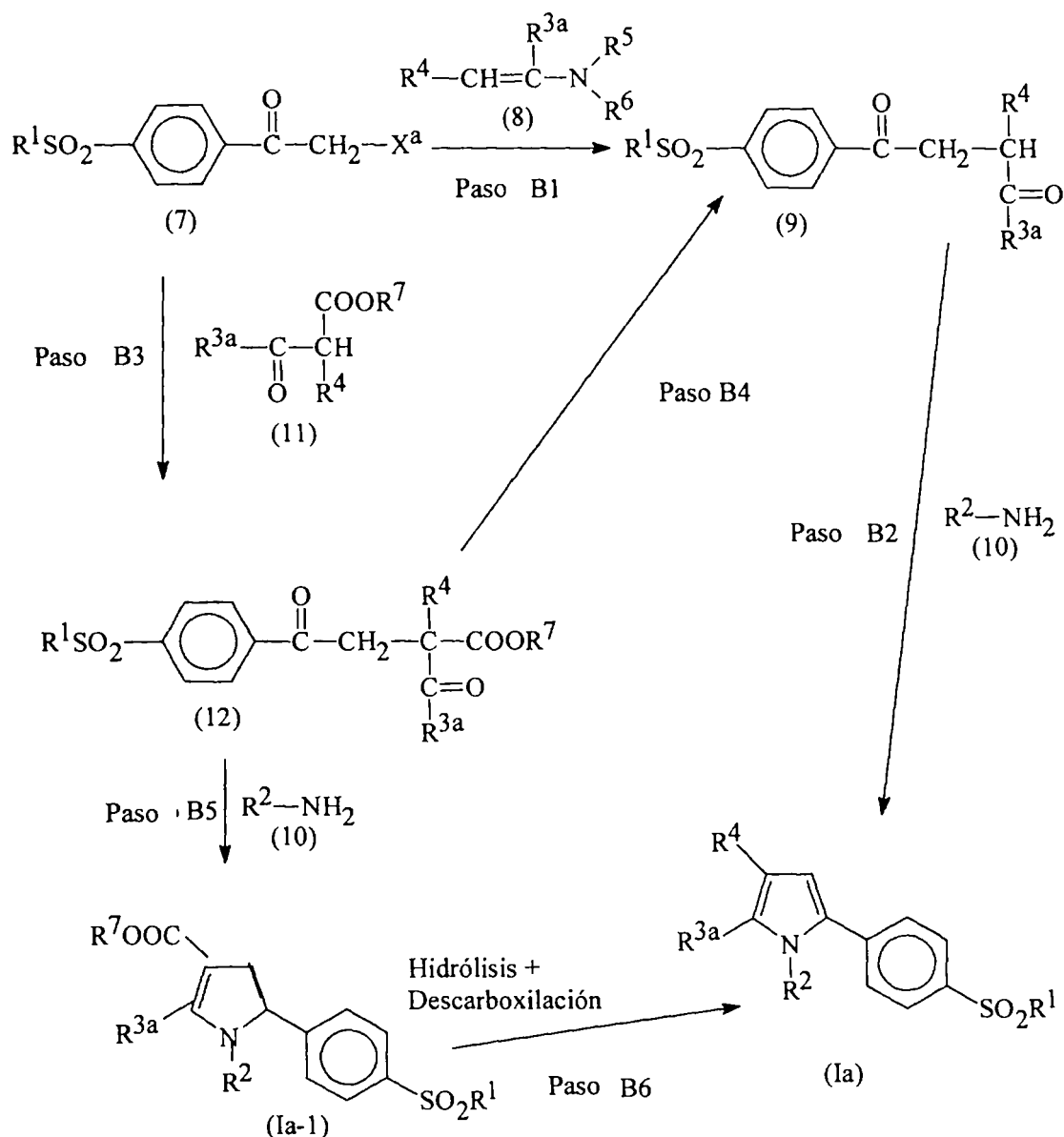
En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ia), que es un compuesto de la presente invención, mediante la deshidratación y deshidrogencianatación de un compuesto de fórmula (6), preparado como se ha descrito en el Paso A3.

Esto puede lograrse calentando el residuo obtenido separando por destilación el disolvente del producto del Paso A3, o calentando el material obtenido sometiendo el residuo a extracción, lavándolo con agua y separando por destilación el disolvente, a una temperatura de no menos de 100°C, en presencia o en ausencia de un disolvente y una vez concluida la reacción del Paso A3. La reacción tiene lugar suficientemente en ausencia de un disolvente, pero, cuando se usa un disolvente, el disolvente es preferiblemente inerte y tiene un elevado punto de ebullición. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, diglima y difeniléter.

Método B

Éste es un método modificado para preparar el compuesto de fórmula (Ia) en el cual R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y tiene al menos uno de los sustituyentes α como los definidos y ejemplificados anteriormente.

Esquema de Reacción B



ES 2 296 303 T3

En las fórmulas anteriores:

R^1 , R^2 , R^{3a} y R^4 son como se ha definido anteriormente;

5 cada uno de los miembros del grupo que consta de R^5 y R^6 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o bien R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan a un anillo heterocíclico que contiene 5 o 6 átomos cíclicos, de los cuales uno es dicho átomo de nitrógeno, 0 o 1 es un heteroátomo adicional seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de átomos de nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre, y los átomos restantes son átomos de carbono;

10 R^7 representa a un grupo carboxiprotector; y

X^a representa a un átomo de cloro, bromo o yodo.

15 En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “grupo carboxiprotector” significa un grupo protector que puede ser disociado por métodos químicos tales como la hidrogenólisis, la hidrólisis, la electrólisis o la fotólisis.

Los ejemplos de tales grupos carboxiprotectores incluyen:

20 grupos alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los ejemplificados en relación con R^1 y grupos alquilo superiores como los que son perfectamente conocidos en la técnica, tales como los grupos heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo, pentadecilo, octadecilo, nonadecilo e icosilo, pero con la máxima preferencia los grupos metilo, etilo y t-butilo;

25 grupos alquilo halogenados que tienen de 1 a 6, y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, en los cuales la parte alquilo es como se ha definido y ejemplificado en relación con los susodichos grupos alquilo, y el átomo de halógeno es cloro, flúor, bromo o yodo, tales como los grupos 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo (como p. ej. 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo o 2-yodoetilo), 2,2-dibromoetilo y 2,2,2-tribromoetilo;

30 grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

35 grupos aralquilo en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono y la parte arilo es un grupo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y puede ser sustituido o insustituido y, si es sustituido, está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α y/o los sustituyentes β anteriormente definidos y ejemplificados, si bien se prefieren los grupos insustituídos; y los ejemplos de tales grupos aralquilo incluyen los grupos bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, benzhidrilo (es decir, difenilmetilo), trifenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 4-bromobencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-metoxibencilo y piperonilo;

40 grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos vinilo, alilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo, de los cuales son preferidos los grupos vinilo, alilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, isopropenilo y butenilo, siendo los más preferidos los grupos alilo y 2-metilalilo;

45 grupos sililalquilo sustituidos en los cuales la parte alquilo es como se ha definido y ejemplificado anteriormente, y el grupo sililo tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo que son insustituídos o tienen al menos uno de los miembros del grupo que consta de los sustituyentes α y los sustituyentes β que han sido definidos y ejemplificados anteriormente, como por ejemplo un grupo 2-trimetilsililetilo;

50 grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y están opcionalmente sustituidos por uno o varios de los sustituyentes α o los sustituyentes β anteriormente definidos y ejemplificados, como por ejemplo los grupos fenilo, α -naftilo, β -naftilo, indanilo y antrenilo, preferiblemente el grupo fenilo o indanilo y más preferiblemente el grupo fenilo; pudiendo ser cualesquiera de estos grupos arilo insustituídos o sustituidos, y, si son sustituidos, teniendo cualesquiera de estos grupos arilo preferiblemente al menos un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo acilamino; incluyendo los ejemplos de los grupos sustituidos los grupos tolilo y benzamidofenilo;

60 grupos fenacilo que pueden ser insustituídos o tener al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β anteriormente definidos y ejemplificados, como por ejemplo el propio grupo fenacilo o el grupo p-bromofenacilo; y

65 grupos terpenilo cíclicos y acíclicos, como por ejemplo los grupos geranilo, nerilo, linalilo, fitilo, mentilo (especialmente m- y p-mentilo), tujilo, carilo, pinanilo, bornilo, notcarilo, norpinanilo, norbornilo, mentenilo, canfenilo y norbornenilo.

Paso B1

En este Paso se prepara un 1,4-dioxocompuesto de fórmula (9) alquilando la posición β del compuesto de enamina de fórmula (8) con un compuesto de halogenuro de fenacilo de fórmula (7).

La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano. De éstos, preferimos los éteres.

La reacción puede ser realizada en presencia o en ausencia de una base. No hay análogamente restricción particular alguna con respecto a la naturaleza de las bases que se usen, y puede igualmente usarse aquí cualquier base de las que son comúnmente usadas en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen: piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y N-metilpiperidina.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente realizar la reacción a una temperatura de -30°C a 200°C, y más preferiblemente de 0°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas anteriormente perfiladas, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 30 minutos a 30 horas, y más preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

Al final de esta reacción, la mezcla de reacción es acidificada, para preparar el 1,4-dioxocompuesto de fórmula (9).

Paso B2

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención mediante la condensación por deshidratación del 1,4-dioxocompuesto de fórmula (9), preparado como se ha descrito en el Paso B1, y un compuesto de anilina de fórmula (10) para cerrar un anillo. La reacción puede ser efectuada bajo las mismas condiciones que han sido descritas en el Paso A1 del Método A. Sin embargo, se prefiere realizar este paso mediante calentamiento bajo reflujo en ácido acético por espacio de un periodo de tiempo de 1 hora a 10 horas.

Paso B3

En este Paso se prepara un compuesto de dioxoéster de fórmula (12) alquilando la posición α del compuesto de oxoéster de fórmula (11) con un compuesto de halogenuro de fenacilo de fórmula (7).

La reacción es efectuada en presencia de una base. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza de las bases que usen, y puede igualmente usarse aquí cualquier base de las que se usan comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen: metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida sódica y amida potásica; y alcóxidos de metales alcalinos tales como etóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico y t-butoxido potásico. De éstos, preferimos los alcóxidos de metales alcalinos.

La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y t-butanol. De éstos, preferimos los éteres o los alcoholes.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la reacción a una temperatura de 5°C a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura que vaya desde la temperatura ambiente hasta los 150°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas anteriormente perfiladas, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 20 horas, y más preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

Paso B4

En este Paso, que es una alternativa al Paso B1, el 1,4-dioxocompuesto de fórmula (9) es preparado efectuando descarboxilación del compuesto de dioxoéster de fórmula (12), preparado como se ha descrito en el Paso B3, al mismo tiempo que hidrólisis. La reacción de hidrólisis puede efectuarse usando cualquier ácido o álcali de los que se usan comúnmente en química de síntesis orgánica para reacciones de este tipo.

Paso B5

Este Paso puede ser llevado a cabo cuando R^4 en el compuesto de dioxoéster de fórmula (12) es un átomo de hidrógeno. En este Paso, el compuesto de fórmula (Ia-1) es preparado haciendo que el compuesto de dioxoéster de fórmula (12), preparado como se ha descrito en el Paso B3, reaccione con un compuesto de anilina de fórmula (10). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser realizada de la misma manera como la descrita en el Paso B2.

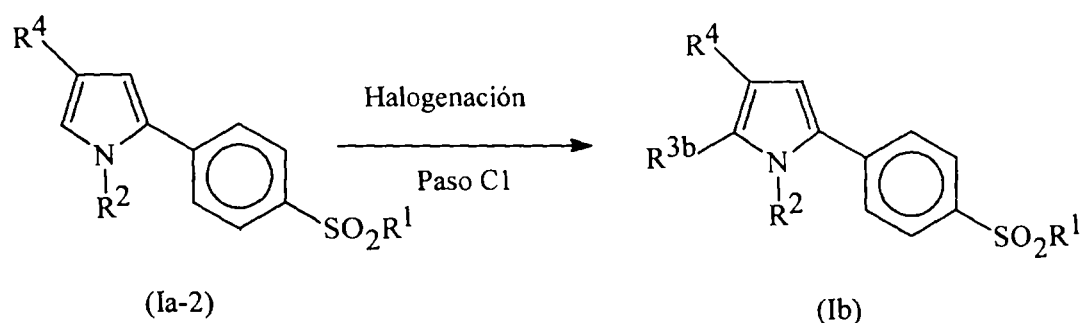
Paso B6

En este Paso, el compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención es preparado hidrolizando la parte éster del compuesto de fórmula (Ia-1), preparado como se ha descrito en el Paso B5, para obtener el correspondiente ácido carboxílico, que es entonces descarboxilado. La reacción de hidrólisis puede ser efectuada por métodos convencionales como los anteriormente mencionados. La reacción de descarboxilación puede ser efectuada usando un ácido o un álcali, o con calentamiento, como es perfectamente sabido en el campo de la química sintética orgánica [como por ejemplo el método que se describe en el Yakugaku Zasshi, 93(5), 584-598 (1973)].

Método C

En este método se prepara un compuesto de fórmula (Ib) en el cual R^3 es un átomo de halógeno mediante la halogenación de un correspondiente compuesto donde R^3 representa un átomo de hidrógeno, como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción.

Esquema de Reacción C



En las anteriores fórmulas, R^1 , R^2 y R^4 son como se ha definido anteriormente, y R^{3b} representa a un átomo de halógeno, como por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

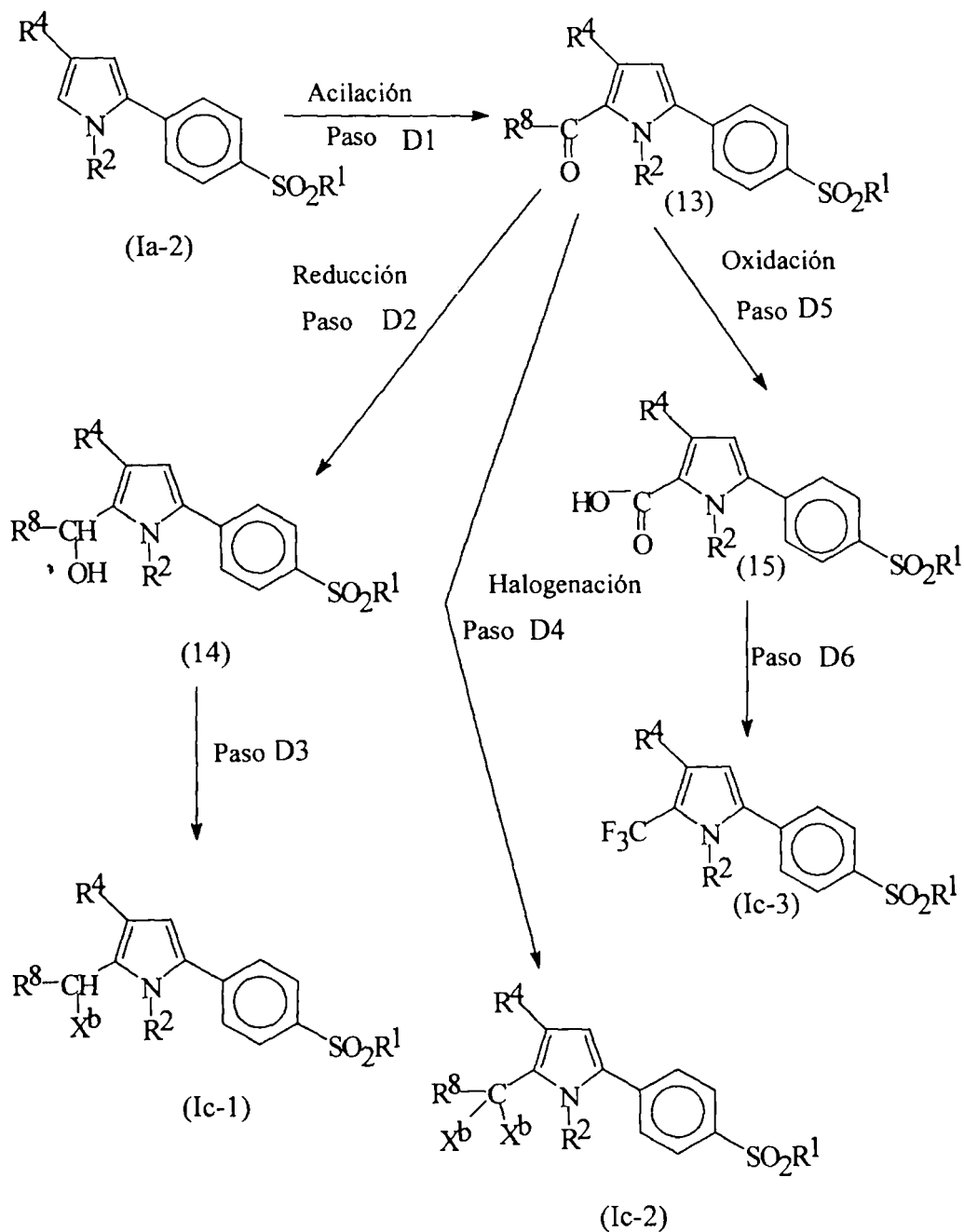
Paso C1

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ib) de la presente invención halogenando el compuesto de fórmula (Ia-2) de la presente invención, el cual puede haber sido preparado por ejemplo como se describe en el Método A o en el Método B. Los ejemplos de adecuados agentes halogenantes incluyen: agentes fluorantes tales como difluoruro de xenón; agentes colorantes tales como cloro, cloruro de sulfurilo o *N*-clorosuccinimida; agentes bromantes tales como bromo o *N*-bromosuccinimida; y agentes yodantes tales como yodo o *N*-yodosuccinimida. La reacción puede ser efectuada según los métodos que se describen en detalle en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 48, Parte 1, pp. 348-395, editado por John Wiley & Sons.

Método D

Éste es un método para preparar un compuesto de fórmula (Ic-1), (Ic-2) o (Ic-3) en el cual R^3 representa a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Esquema de Reacción D



En las fórmulas anteriores:

R^1 , R^2 y R^4 son como se ha definido anteriormente;

R^8 representa a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

X^b representa a un átomo de halógeno, como por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

ES 2 296 303 T3

Paso D1

En este Paso se prepara un compuesto de acilpirrol de fórmula (13) acilando un compuesto de fórmula (Ia-2) de la presente invención, el cual puede haber sido preparado por ejemplo como se describe en el Método A o en el Método B.

En este Paso puede prepararse un compuesto de fórmula (13) en el cual R^8 representa a un átomo de hidrógeno haciendo que un reactivo de Vilsmeier, tal como dimetilformamida-oxicloruro de fósforo, dimetilformamida-oxibromuro de fósforo o dimetilformamida-cloruro de oxalilo, reaccione con el compuesto de fórmula (Ia-2). La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y amidas tales como dimetilformamida.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la reacción a una temperatura de -10°C a 150°C , y más preferiblemente de 0°C a 100°C . El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 15 minutos a 20 horas, y más preferiblemente de 30 minutos a 10 horas.

Los compuestos de fórmula (13) en los cuales R^8 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, pueden ser preparados haciendo que un anhídrido de ácido o un haluro ácido de fórmula $(R^{8a}CO)_2O$ o $R^{8a}COX^a$ (en las cuales X^a es como se ha definido anteriormente, y R^{8a} representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono) reaccione con el compuesto de fórmula (Ia-2) en presencia de un ácido de Lewis (como por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro de estaño o cloruro de cinc). La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y disulfuro de carbono.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la reacción a una temperatura de -10°C a 150°C , y más preferiblemente de 0°C a 100°C . El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 20 horas, y más preferiblemente de 30 minutos a 10 horas.

Paso D2

En este Paso se prepara un hidroxicompuesto de fórmula (14) reduciendo el grupo acilo del compuesto de acilpirrol de fórmula (13) preparado como se ha descrito en el Paso D1. La reacción puede ser efectuada usando un agente reductor (como por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borano) o bien usando reducción catalítica con hidrógeno. Estas reacciones son perfectamente conocidas en el campo de la química orgánica sintética y pueden ser efectuadas usando técnicas perfectamente conocidas, por ejemplo como las que describen en detalle J. Dale [J. Chem. Soc., (1961), 910] y F.G. Bordwell *et al.* [J. Org. Chem., 33, 3385 (1968)].

Paso D3

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ic-1), que es un compuesto de la presente invención, halogenando el grupo hidroxilo del hidroxicompuesto de fórmula (14), preparado como se ha descrito en el Paso D2. Los adecuados agentes halogenantes incluyen: agentes fluorantes tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST); agentes clorantes tales como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono; agentes bromantes tales como ácido bromhídrico, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo o trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono; y agentes yodantes tales como ácido yodhídrico o triyoduro de fósforo. Estas reacciones son perfectamente conocidas en el campo de la química orgánica sintética y pueden ser efectuadas usando técnicas perfectamente conocidas, por ejemplo como las que describen en detalle W.J. Middleton [J. Org. Chem., 40, 574 (1975)] y C.R. Nodder y R. Dinsmore [Org. Synth., II, 358 (1943)].

Paso D4

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ic-2), que es un compuesto de la presente invención, a base de gem-dihalogenar el grupo carbonilo del compuesto de acilpirrol de fórmula (13), preparado como se ha descrito en el Paso D1, usando un adecuado agente halogenante. Los agentes halogenantes adecuados incluyen: agentes fluorantes tales como tetrafluoruro de azufre y DAST; agentes clorantes tales como pentacloruro de fósforo y cloruro de tionilo/dimetilformamida; agentes bromantes tales como tribromuro de boro; y agentes yodantes tales como yoduro de trimetilsililo. Estas reacciones son perfectamente conocidas en el campo de la química orgánica sintética y pueden ser efectuadas usando técnicas perfectamente conocidas, por ejemplo como las descritas en detalle por W.J. Middleton [J. Org. Chem., 40, 574 (1975)] y M.E. Jung *et al.* [J. Org. Chem., 43, 3698 (1978)].

Paso D5

En este Paso se prepara un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (15) oxidando un compuesto de acilpirrol de fórmula (13) en el cual R⁸ es un átomo de hidrógeno, preparado como se ha descrito en el Paso D1. Los ejemplos de adecuados agentes oxidantes que pueden ser usados en este paso incluyen el permanganato potásico, el ácido crómico, el peróxido de hidrógeno, el ácido nítrico, el óxido de plata (I) y el óxido de plata (II). Estas reacciones son perfectamente conocidas en el campo de la química orgánica sintética y pueden ser efectuadas usando técnicas perfectamente conocidas, por ejemplo como las descritas en detalle por C.D. Hurd *et al.* [J. Am. Chem. Soc., 55, 1082 (1933)].

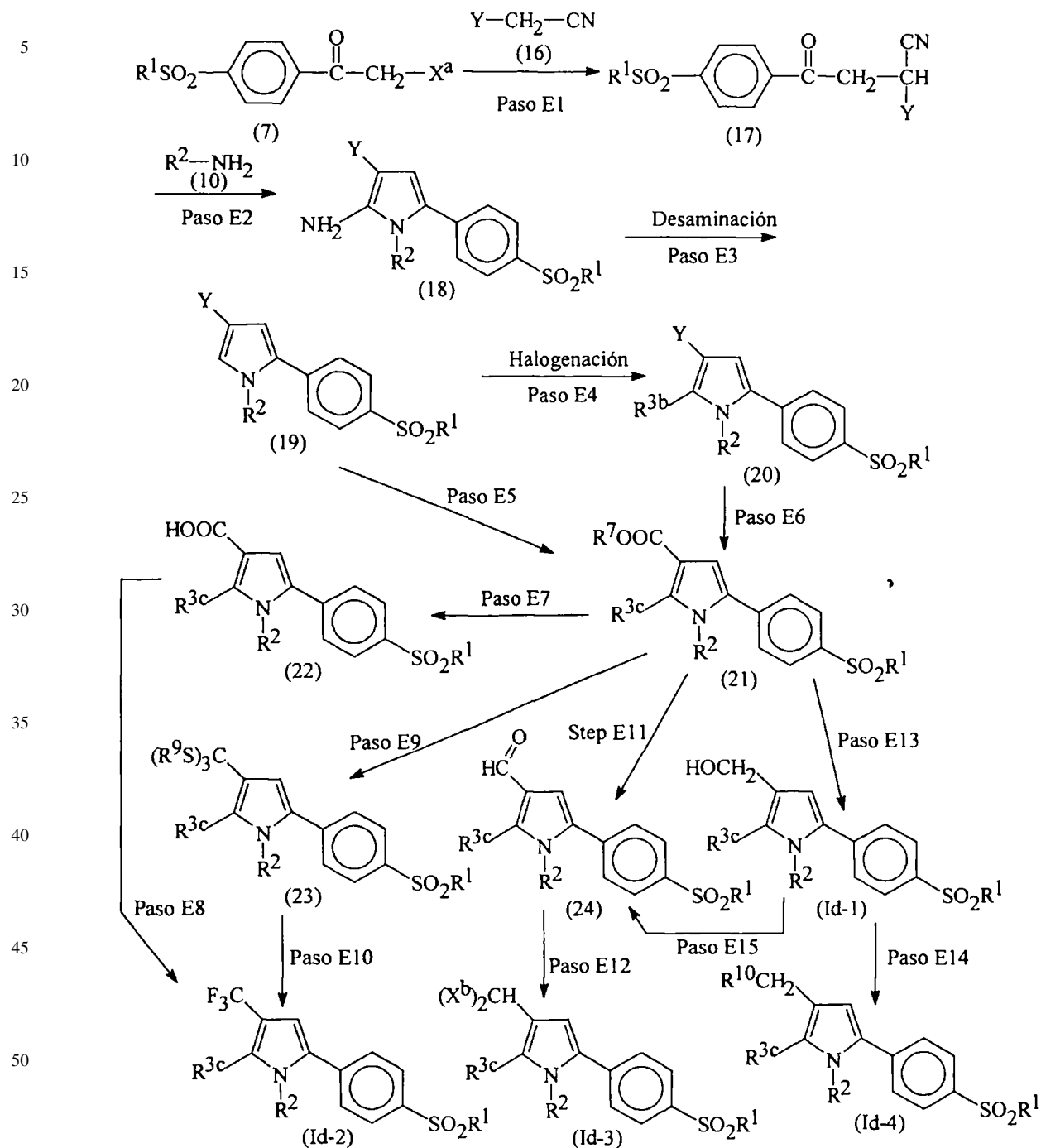
Paso D6

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Ic-3), que es un compuesto de la presente invención, convirtiendo el grupo carboxi del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (15), preparado como se ha descrito en el Paso D5, en un grupo trifluorometilo. Este Paso puede ser ejecutado usando tetrafluoruro de azufre según los métodos descritos por C.-L.J. Wang [Org. React., 34, 319 (1985)].

Método E

Se ilustra aquí la preparación de compuestos de fórmula (Id-1), (Id-2), (Id-3) o (Id-4) en los cuales R⁴ representa a un grupo alquilo sustituido y R³ representa a un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(Esquema pasa a página siguiente)



En las fórmulas anteriores:

R^1 , R^2 , R^{3b} , R^7 , X^a y X^b son como se ha definido anteriormente;

R^{3c} representa a un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^9 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{10} representa a un átomo de halógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

Y representa a un grupo ciano o un grupo de fórmula $-CO_2R^7$, donde R^7 es como se ha definido anteriormente.

ES 2 296 303 T3

Paso E1

En este Paso se prepara un compuesto de fenacilacetoni-
trilo de fórmula (16) con un compuesto de halogenuro de fenacilo de fórmula (7). Esta reacción es en esencia la misma y
5 puede ser realizada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B3
del Método B.

Paso E2

En este Paso se prepara un compuesto de aminopirrol de fórmula (18) haciendo que el compuesto de fenilacetoni-
trilo de fórmula (17), preparado como se ha descrito en el Paso E1, reaccione con un compuesto de anilina de fórmula
(10). Este paso puede ejecutarse en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de hidrógeno según los métodos
descritos por K.M.H. Hilmy y E.B. Pedersen [Liebigs Ann. Chem. (1989), 1145-1146].

Paso E3

En este Paso se prepara un compuesto de pirrol de fórmula (19) retirando un grupo amino del compuesto de
aminopirrol de fórmula (18) preparado como se ha descrito en el Paso E2.

Esto puede lograrse haciendo que un nitrito de alquilo (como por ejemplo nitrito de metilo, nitrito de etilo, ni-
trito de propilo, nitrito de butilo, nitrito de t-butilo o nitrito de isoamilo) reaccione con el compuesto de aminopirrol
de fórmula (18). La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay
restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga
efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta
cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano o heptano;
hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropí-
lico, tetrahidrofurano o dioxano; y amidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida. De éstos, preferimos los
éteres.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no
es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del
disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la
reacción a una temperatura de -10°C a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura que vaya desde la temperatura
ambiente hasta los 150°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de
muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que
se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas
anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 20 horas, y más preferiblemente de
30 minutos a 15 horas.

Paso E4

En este Paso se prepara un compuesto de halopirrol de fórmula (20) halogenando el compuesto de pirrol de fórmula
(19), preparado como se ha descrito en el Paso E3. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la
misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso C1 del Método C.

Paso E5 y Paso E6

En estos Pasos se prepara un compuesto de éster de fórmula (21) a partir de un compuesto de fórmula (19), prepa-
rado como se ha descrito en el Paso E3, o (20), preparado como se ha descrito en el Paso E4, en el cual Y representa a
un grupo ciano, convirtiendo el grupo ciano en un grupo carboxi protegido. Los pasos pueden ser ejecutados usando,
por ejemplo, el compuesto de fórmula (19) o (20) y apropiados alcoholes y ácidos, tales como ácido clorhídrico, áci-
do sulfúrico o ácido p-toluensulfónico, usando los métodos descritos por R. Adams y A.F. Thal [Org. Synth., I, 270
(1941)].

Paso E7

En este Paso se prepara un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (22) hidrolizando el compuesto de éster
de fórmula (21), preparado como se ha descrito en el Paso E5 o E6. Esta reacción es en esencia la misma y puede
ser realizada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B4 del
Método B.

ES 2 296 303 T3

Paso E8

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Id-2) de la presente invención convirtiendo el grupo carboxi del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (22), preparado como se ha descrito en el Paso E7, en un grupo trifluorometilo. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser realizada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso D6 del Método D.

Paso E9 y Paso E10

Estos Pasos proporcionan juntamente un método alternativo para preparar el compuesto de fórmula (Id-2) de la presente invención a partir del compuesto de éster de fórmula (21), preparado como se ha descrito en el Paso E5 o E6. En el Paso E9, primeramente el grupo carboxi protegido del compuesto de éster de fórmula (21) es convertido en un grupo tri(alquiltio)metilo. Este grupo tri(alquiltio)metilo es entonces convertido un grupo trifluorometilo mediante una reacción de fluorodesulfurización oxidativa en el Paso E10. Este método está descrito en detalle por D.P. Matthews, J.P. Whitten y J.R. McCarthy [Tetrahedron Letters, 27(40), 4861-4864, (1986)].

Paso E11

En este Paso se prepara el correspondiente compuesto de aldehído de fórmula (24) reduciendo el grupo carboxi protegido del compuesto de éster de fórmula (21), preparado como se ha descrito en el Paso E5 o E6. Por ejemplo, este paso puede ser ejecutado usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de trietoxialuminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, etc. según los métodos que han sido descritos en detalle por L.I. Zakharkin e I.M. Khorlina [Tetrahedron Lett., (1962), 619].

Paso E12

En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (Id-3) gem-dihalogenando el compuesto de aldehído de fórmula (24), preparado como se ha descrito en el Paso E11. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso D4 del Método D.

Paso E13

En este Paso se prepara un compuesto de hidroximetilo de fórmula (Id-1), que es un compuesto deseado de la presente invención, reduciendo el grupo carboxi protegido del compuesto de éster de fórmula (21), preparado como se ha descrito en el Paso E5 o E6. Por ejemplo, este paso puede ser ejecutado usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o hidruro de isobutilaluminio, según los métodos que han sido descritos en detalle por R.F. Nystrom *et al.* [J. Chem. Soc., 71, 3245 (1945)].

Paso E14

En este Paso se preparan el compuesto de halometilo o el compuesto de alcoximetilo de fórmula (Id-4), que son compuestos de la presente invención, halogenando o eterificando un compuesto de hidroximetilo de fórmula (Id-1), preparado como se ha descrito en el Paso E13. En este Paso, la reacción de halogenación puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso D3 del Método D.

La reacción de eterificación puede ser efectuada haciendo que el compuesto de hidroximetilo de fórmula (Id-1) reaccione con un haluro de alquilo. La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida. De éstos, preferimos los éteres y las amidas.

La reacción es efectuada en presencia de una base. No hay análogamente restricción particular alguna con respecto a la naturaleza de las bases que se usen, y puede igualmente usarse aquí cualquier base de las que son comúnmente usadas en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen: hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico y t-butoxido potásico; y aminas terciarias tales como trietilamina, tributilamina, piridina, picolina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. De éstos, preferimos el hidruro sódico o el t-butoxido potásico.

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la reacción a una temperatura de -10°C a 200°C, y más preferiblemente de 0°C a 150°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 30 minutos a 48 horas, y más preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

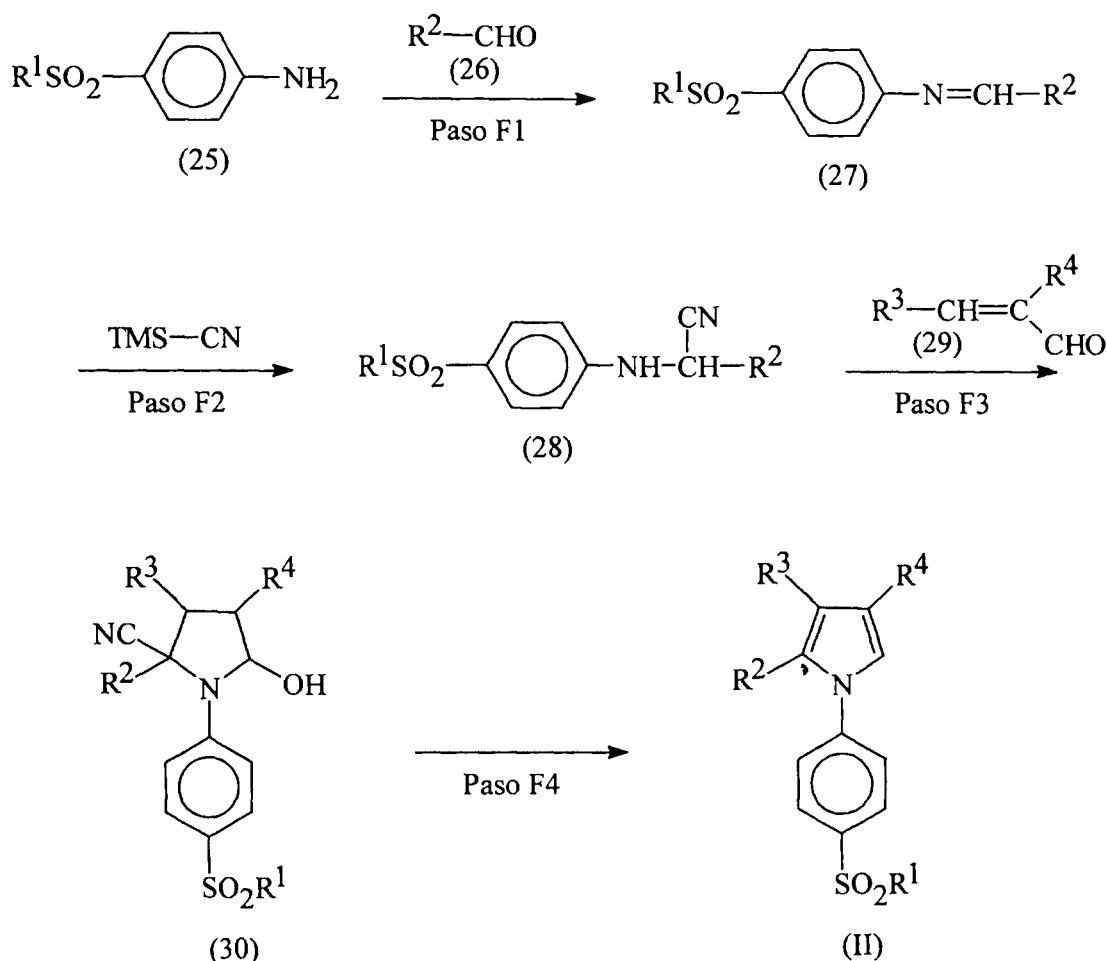
Paso E15

En este Paso se procede a oxidar un compuesto de fórmula (Id-1) para obtener el compuesto de fórmula (24). Esto puede hacerse usando un agente oxidante, como por ejemplo ácido crómico, dióxido de manganeso o sulfóxido de dimetilo, según los métodos que han sido descritos en detalle por S. Bartel y F. Bohlmann [Tetrahedron Lett., (1985), 685].

Los siguientes Métodos F a J y L ilustran la preparación de compuestos de fórmula (II).

Método F

Esquema de Reacción F



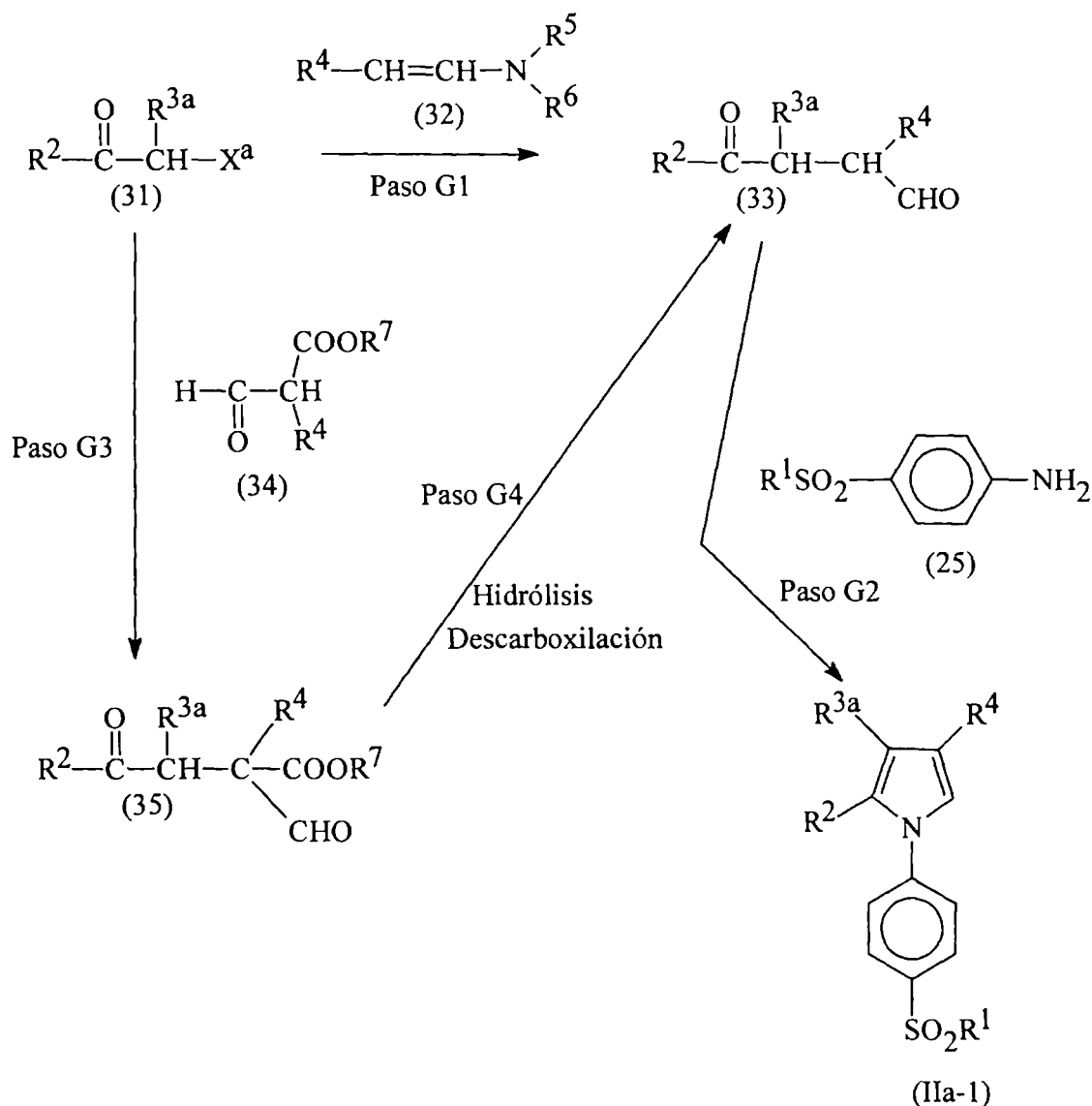
En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido anteriormente.

Las reacciones del Paso F1, del Paso F2, del Paso F3 y del Paso F4 son en esencia las mismas como las reacciones del Paso A1, del Paso A2, del Paso A3 y del Paso A4, respectivamente, y pueden ser efectuadas usando los mismos reactivos y condiciones de reacción.

Método G

Este método ilustra la preparación de un compuesto de fórmula (IIa-1) en el cual R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y tiene al menos uno de los sustituyentes α como los definidos y ejemplificados anteriormente.

Esquema de Reacción G



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y X^a son como se ha definido anteriormente.

60 Paso G1

En este Paso se prepara un 1,4-dioxocompuesto de fórmula (33) alquilando la posición β de un compuesto de enamina de fórmula (32) usando un compuesto de haluro de fenacilo de fórmula (31). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B1 del Método B.

ES 2 296 303 T3

Paso G2

En este Paso se prepara el compuesto de fórmula (IIa-1), que es un compuesto de la presente invención, mediante la condensación por deshidratación del 1,4-dioxocompuesto de fórmula (33), preparado como se ha descrito en el Paso G1, y del compuesto de anilina de fórmula (25) para cerrar un anillo. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B2 del Método B.

Paso G3

En este Paso se prepara un compuesto de dioxoéster de fórmula (35) alquilando la posición α de un compuesto de éster de formilo de fórmula (34) con el compuesto de haluro de fenacilo de fórmula (31). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B3 del Método B.

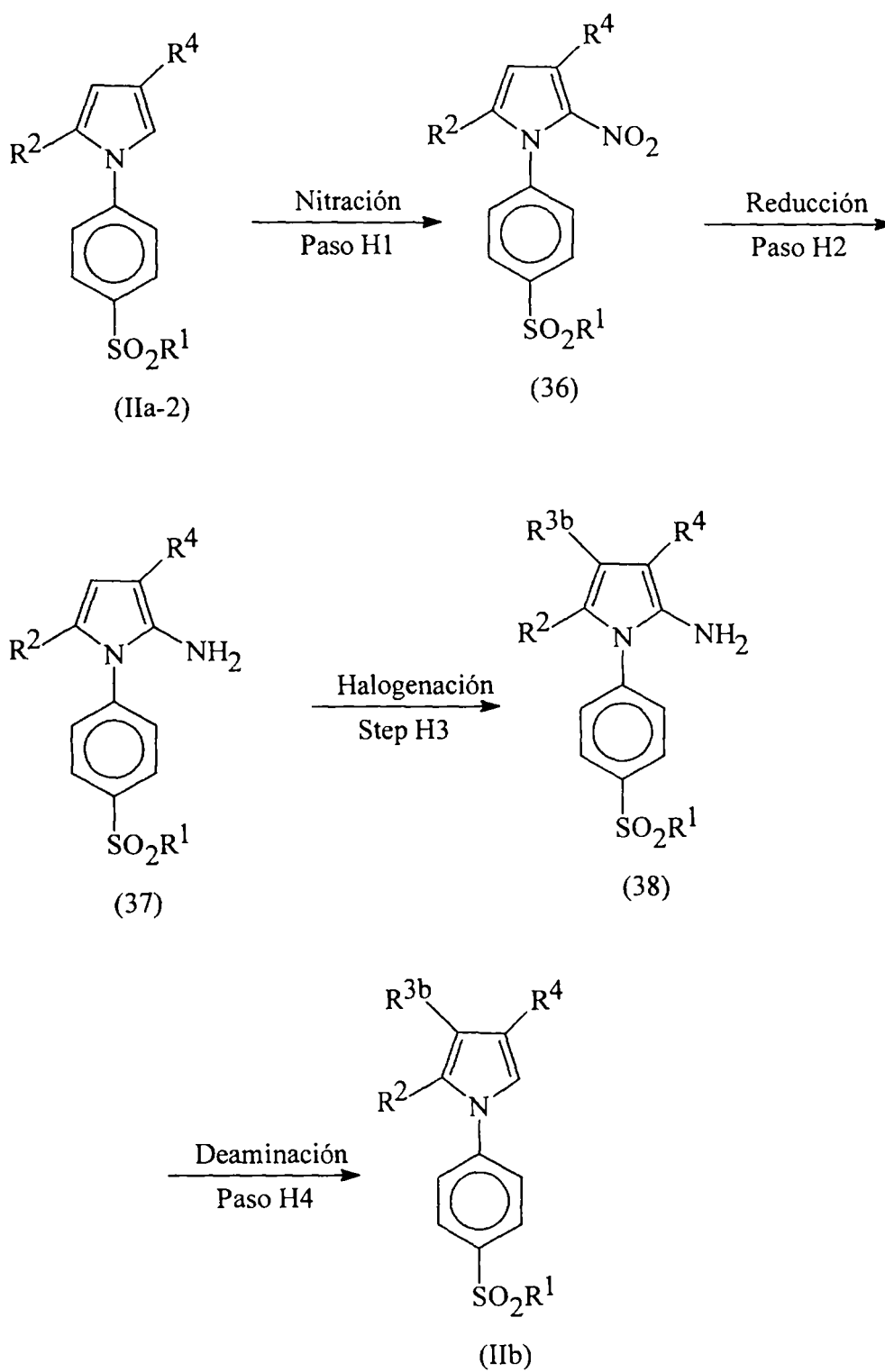
Paso G4

En este Paso se prepara el 1,4-dioxocompuesto de fórmula (33) efectuando descarboxilación del compuesto de dioxoéster de fórmula (35), preparado como se ha descrito en el Paso G3, al mismo tiempo que hidrólisis. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B4 del Método B.

Método H

Este método ilustra la preparación de un compuesto de fórmula (IIb) en la cual R^3 representa a un átomo de halógeno.

(Esquema pasa a página siguiente)



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^{3b} y R^4 son como se ha definido anteriormente.

Paso H1

En este Paso se prepara un compuesto de nitropirrol de fórmula (36) nitrando el compuesto de fórmula (IIa-2), el cual puede haber sido preparado como se ha descrito en el Método G [un compuesto de fórmula (IIa-1) en el cual R^{3a} representa a un átomo de hidrógeno].

Este paso es ejecutado usando un agente nitrante convencional, como por ejemplo ácido nítrico, ácido nítrico fumante o ácido nítrico/anhidrido acético, según los métodos que están descritos en detalle en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 48, Parte 1, pp. 330-345, editado por John Wiley & Sons.

Paso H2

En este Paso se prepara un compuesto de aminopirrol de fórmula (37) reduciendo un grupo nitro del compuesto de nitropirrol de fórmula (36), preparado como se ha descrito en el Paso H1. Los métodos para reducir los grupos nitro para convertirlos en grupos amino son perfectamente conocidos en el campo de la química sintética orgánica, y puede usarse cualquier método convencional.

Paso H3

En este Paso se prepara un compuesto de aminohalopirrol de fórmula (38) halogenando el compuesto de aminopirrol de fórmula (37), preparado como se ha descrito en el Paso H2. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso C1 del Método C.

Paso H4

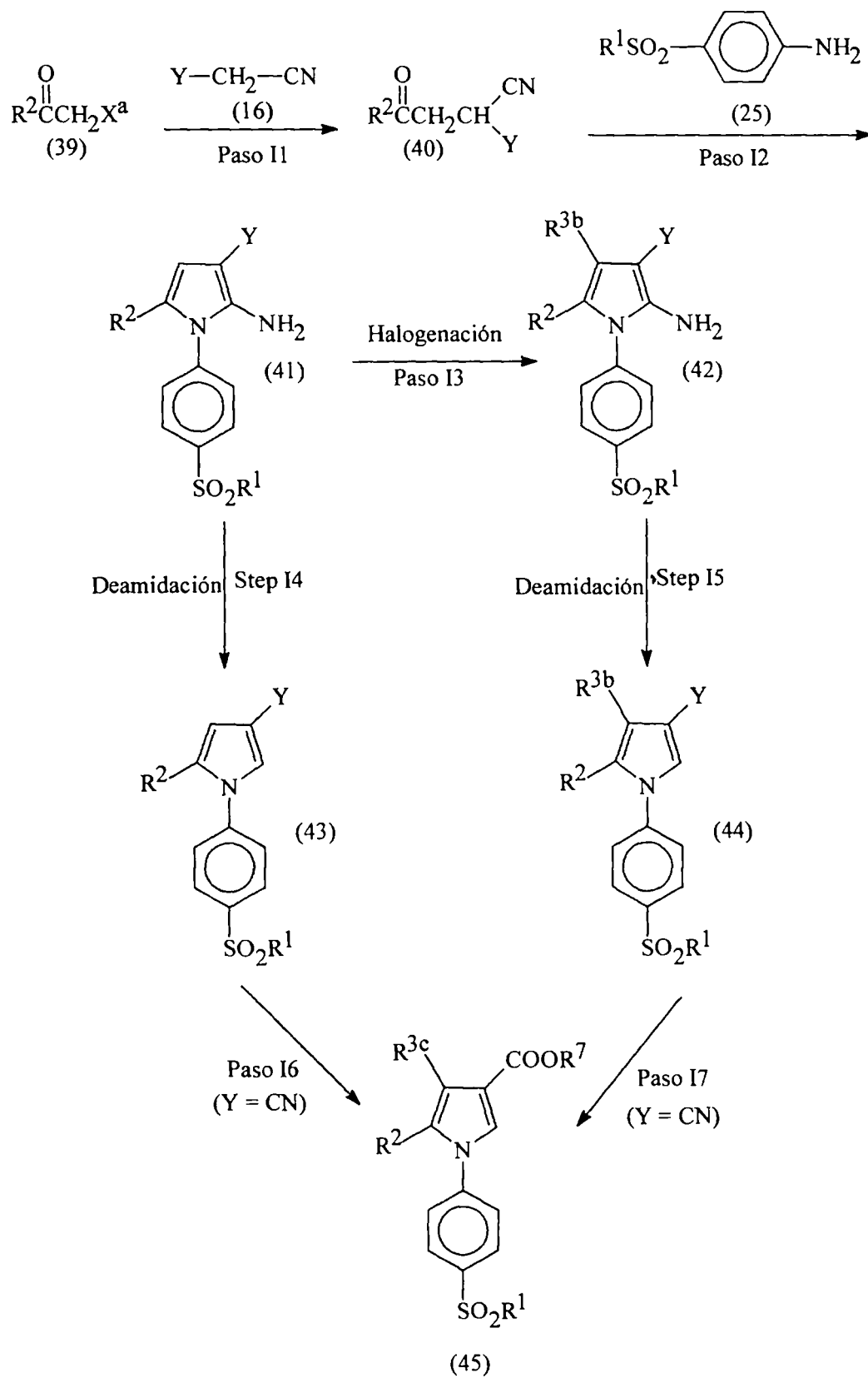
En este Paso se prepara el deseado compuesto de fórmula (IIb) de la presente invención retirando el grupo amino del compuesto de aminohalopirrol de fórmula (38), preparado como se ha descrito en el Paso H3. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso E3 del Método E.

Método I

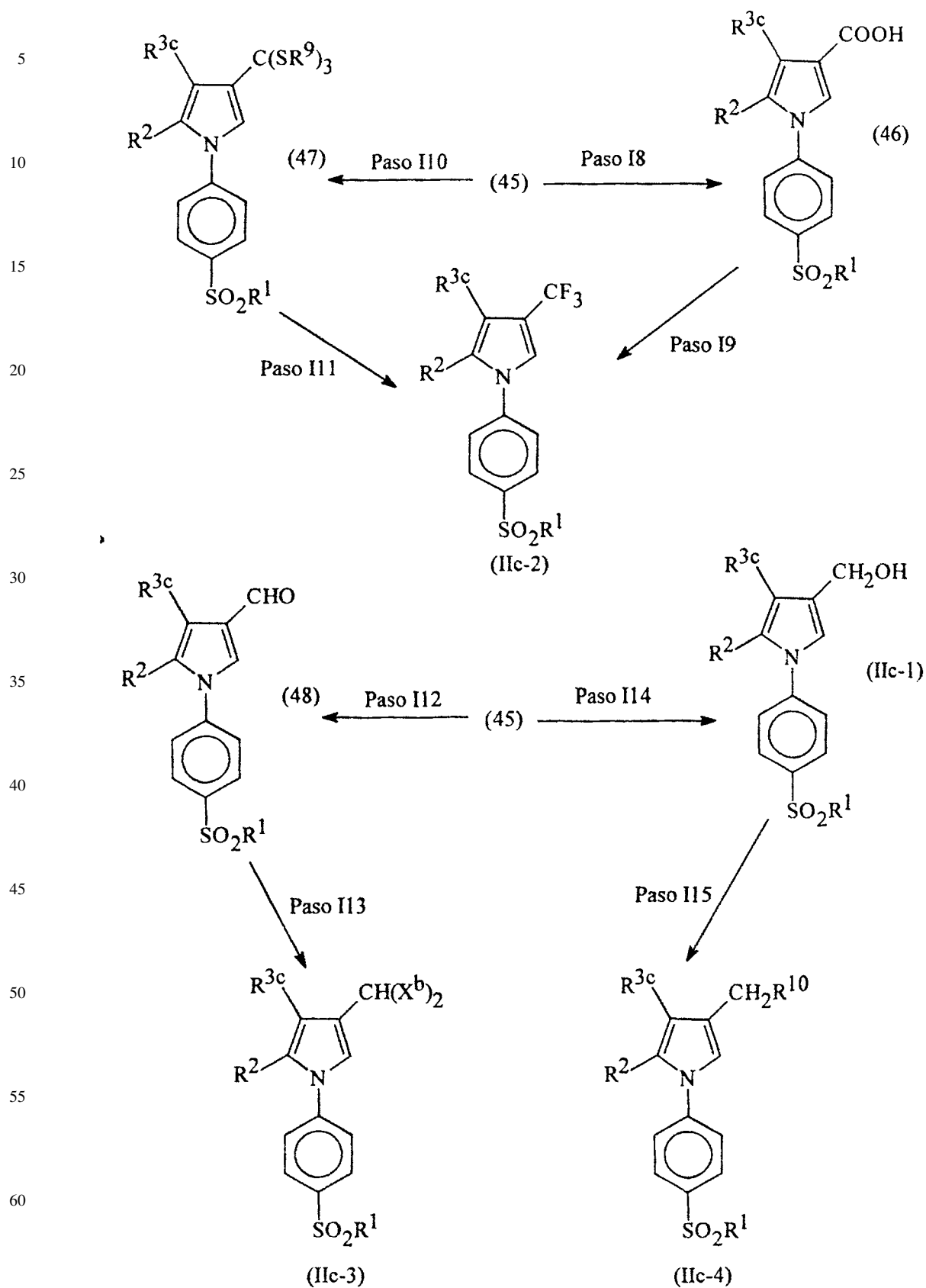
Este Método ilustra la preparación de un compuesto de fórmula (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3) o (IIc-4) en el cual R⁴ representa a un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes α , y R³ representa a un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de Reacción I



Esquema de Reacción I (continuación)



En las fórmulas anteriores, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{X}^a, \text{X}^b$ e Y son como se ha definido anteriormente.

ES 2 296 303 T3

Paso I1

5 En este Paso se prepara un compuesto de fenacilacetnitrilo de fórmula (40) alquilando el cianocompuesto de fórmula (16) con un compuesto de haluro de fenacilo de fórmula (39). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso E1 del Método E.

Paso I2

10 En este Paso se prepara un compuesto de aminopirrol de fórmula (41) haciendo que el compuesto de fenacilacetnitrilo de fórmula (40), preparado como se ha descrito en el Paso I1, reaccione con el compuesto de anilina de fórmula (25). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso E2 del Método E.

Paso I3

20 En este Paso se prepara un compuesto de aminohalógeno de fórmula (42) halogenando el compuesto de aminopirrol de fórmula (41), preparado como se ha descrito en el Paso I2. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso H3 del Método H.

Paso I4 y Paso I5

25 En estos Pasos se preparan un compuesto de fórmula (43) y un compuesto de fórmula (44), respectivamente, retirando el grupo amino del compuesto de aminopirrol de fórmula (41) y del compuesto de aminohalógeno de fórmula (42), respectivamente. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso H4 del Método H.

Paso I6 y Paso I7

35 En estos Pasos se prepara un compuesto de éster de fórmula (45) a partir de aquellos compuestos de pirrol de fórmulas (43) y (44) en los cuales Y representa a un grupo ciano convirtiendo el grupo ciano en un grupo carboxi protegido. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos E5 y E6 del Método E.

Paso I8 y Paso I9

40 En estos Pasos se prepara un compuesto de trifluorometilo de fórmula (IIc-2), que es un compuesto deseado de la invención, a partir de un compuesto de éster de fórmula (45), preparado como se ha descrito en el Paso I6 o I7, *por vía* de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (46). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos E7 y E8 del Método E.

Paso I10 y Paso I11

50 Estos Pasos proporcionan una ruta alternativa para preparar el compuesto de trifluorometilo de fórmula (IIc-2) a partir del compuesto de éster de fórmula (45), preparado como se ha descrito en el Paso I6 o I7, *por vía* de un compuesto de tri(alquiltio)metilo de fórmula (47). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos E9 y E10 del Método E.

Paso I12 y Paso I13

60 En estos Pasos se prepara un compuesto de halometilo de fórmula (IIc-3), que es un compuesto deseado de la presente invención, a partir del compuesto de éster de fórmula (45), preparado como se ha descrito en el Paso I6 o I7, *por vía* de un compuesto de aldehído de fórmula (48). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos E11 y E12 del Método E.

Paso I14 y Paso I15

En estos Pasos se prepara el deseado compuesto de fórmula (IIc-4), que es un compuesto de la presente invención, a partir del compuesto de éster de fórmula (45), preparado como se ha descrito en el Paso I6 o I7, *por vía* de un compuesto de hidroximetilo de fórmula (IIc-1), que es también un compuesto de la presente invención. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos E13 y E14 del Método E.

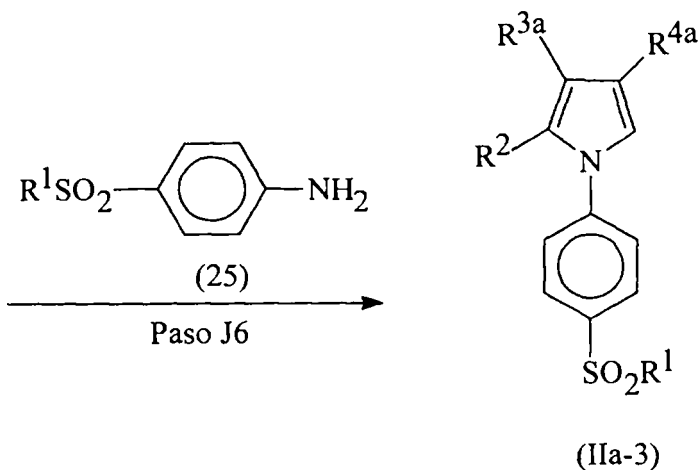
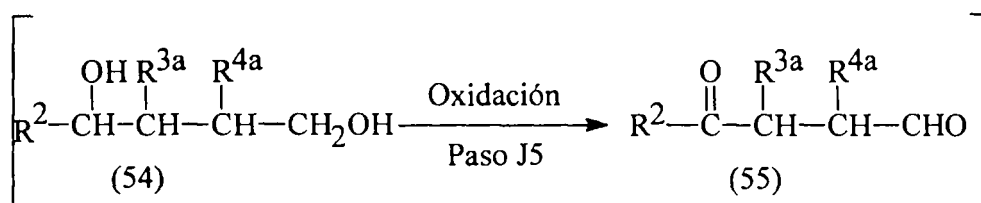
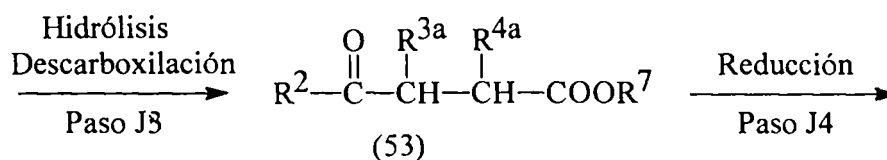
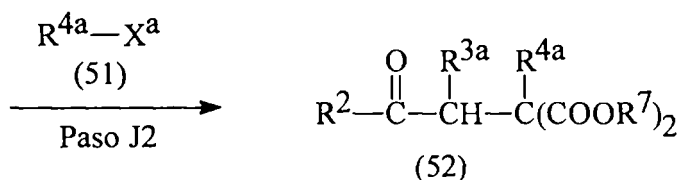
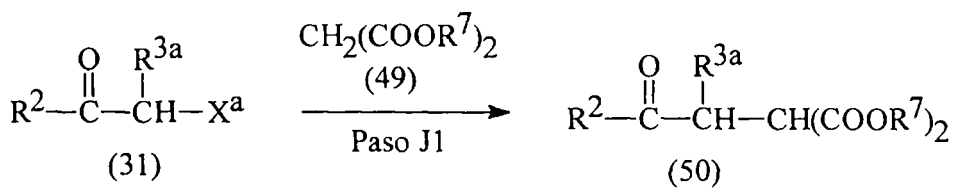
El compuesto de aldehído de fórmula (24) en el Método E y el compuesto de aldehído de fórmula (48) en el Método I pueden ser también preparados a partir de los correspondientes compuestos de hidroximetilo de fórmulas (Id-1) y (IIc-1), respectivamente, convirtiendo el grupo hidroximetilo en un grupo formilo. La reacción en la cual un grupo hidroximetilo es convertido en un grupo formilo puede ser efectuada usando un agente oxidante, como por ejemplo ácido crómico, dióxido de manganeso o sulfóxido de dimetilo, según los métodos que han sido descritos en detalle por S. Bartel y F. Bohlmann [Tetrahedron Lett., (1985), 685].

Método J

Éste es una alternativa al Método G y prepara un compuesto de fórmula (IIa-3) en el cual R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que han sido definidos anteriormente, y R^4 representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que han sido definidos anteriormente, o un grupo aralquilo.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de Reacción J



En las fórmulas anteriores:

R^1 , R^2 , R^{3a} , R^7 y X^a son como se ha definido anteriormente; y

R^{4a} representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que han sido definidos anteriormente, o un grupo aralquilo.

ES 2 296 303 T3

Paso J1

En este Paso se prepara un compuesto de diéster de ácido fenacilmalónico de fórmula (50) mediante alquilación de un compuesto de diéster de ácido malónico de fórmula (49) con un haluro de fenacilo de fórmula (31). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B3 del Método B.

Paso J2

En este Paso se prepara un compuesto de fórmula (52) mediante alquilación del compuesto de diéster de ácido fenacilmalónico de fórmula (50), preparado como se ha descrito en el Paso J1, con un compuesto de haluro de fórmula (51). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B3 del Método B.

Paso J3

En este Paso se prepara un compuesto de β -cetoéster de fórmula (53) mediante hidrólisis del compuesto de fórmula (52), preparado como se ha descrito en el Paso J2, seguida por descarboxilación del producto. Estas reacciones son en esencia las mismas y pueden ser efectuadas de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos B4 y B6 del Método B.

Paso J4

En este Paso se prepara un compuesto de diol de fórmula (54) mediante reducción de las partes cetona y éster del compuesto de β -cetoéster de fórmula (53), preparado como se ha descrito en el Paso J3. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso E13 del Método E.

Paso J5

En este Paso se prepara un compuesto de cetoaldehído de fórmula (55) mediante oxidación de los dos grupos hidroxilo del compuesto de diol de fórmula (54), preparado como se ha descrito en el Paso J4. Esta reacción puede ser efectuada por métodos perfectamente conocidos usando un agente oxidante (tal como ácido crómico, dióxido de manganeso o sulfóxido de dimetilo), por ejemplo como ha sido descrito por E.J. Corey, G. Schmidt *et al.* [Tetrahedron Lett., (1979), 399].

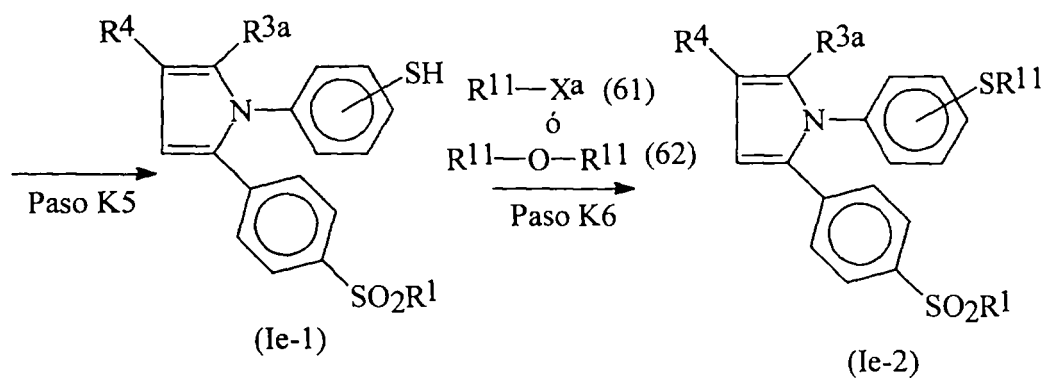
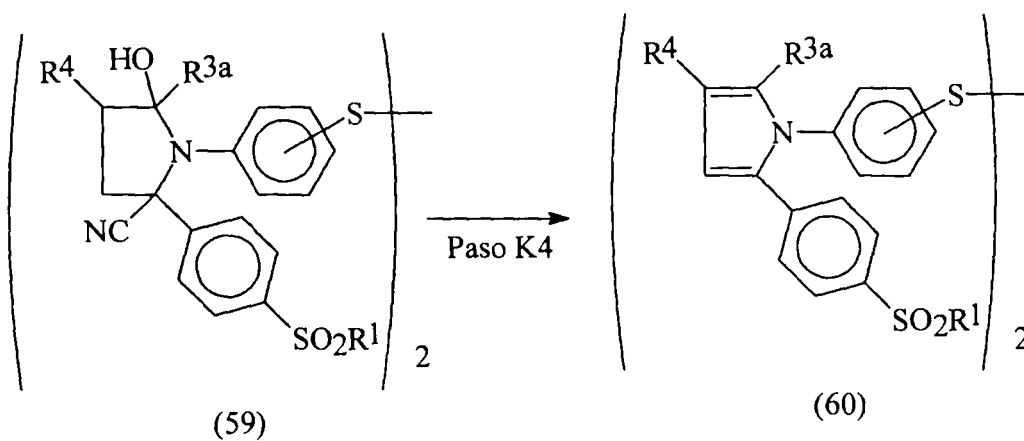
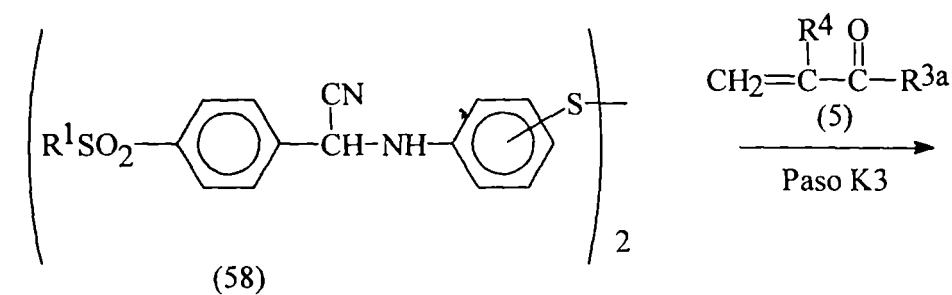
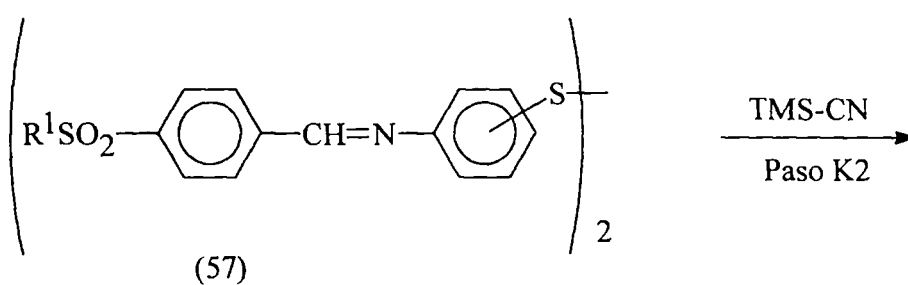
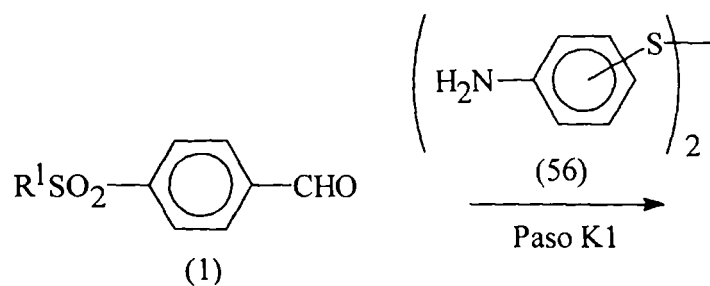
Paso J6

En este Paso se prepara un compuesto de fórmula (IIa-3), que es un compuesto de la presente invención, ciclizando el compuesto de cetoaldehído de fórmula (55), preparado como se ha descrito en el Paso J5, y un compuesto de anilina de fórmula (25) bajo condiciones de condensación por deshidratación. Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso B2 del Método B.

Método K

En este Método se prepara un compuesto de fórmula (Ie-1) o (Ie-2), que son compuestos de fórmula (I) en los cuales R^2 representa a un grupo fenilo sustituido por un grupo mercapto o por un grupo alcanoltio y R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que han sido definidos anteriormente.

Esquema de Reacción K



ES 2 296 303 T3

En las fórmulas anteriores:

R^1 , R^{3a} , R^4 y X^a son como se ha definido anteriormente; y

5 R^{11} representa a un grupo alcanoilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono.

Paso K1

10 En este Paso se prepara un compuesto de fórmula (57) mediante la condensación por deshidratación de un compuesto de benzaldehído de fórmula (1) con un compuesto de disulfuro de anilina de fórmula (56). Esta reacción es en esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso A1 del Método A.

15 Paso K2

En este Paso se prepara un compuesto de disulfuro de anilidonitrilo de fórmula (58) mediante la adición de cianuro de hidrógeno a un compuesto de fórmula (57), preparado como se ha descrito en el Paso K1. Esta reacción es en
20 esencia la misma y puede ser efectuada de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en el Paso A2 del Método A.

Pasos K3 y K4

25 En estos Pasos se prepara un compuesto de disulfuro de pirrol de fórmula (60) haciendo que un compuesto de disulfuro de anilidonitrilo de fórmula (58), preparado como se ha descrito en el Paso K2, reaccione con un compuesto de cetona o aldehído α,β -insaturado de fórmula (5), para dar un compuesto de disulfuro de pirrolidina de fórmula (59), el cual es luego deshidratado y deshidrogencianatado. Estas reacciones son en esencia las mismas y pueden ser
30 efectuadas de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción como en los Pasos A3 y A4 del Método A.

Paso K5

35 En este Paso se prepara un compuesto de fórmula (Ie-1), que es un compuesto de la presente invención, mediante reducción de un compuesto de disulfuro de pirrol de fórmula (60), preparado como se ha descrito en el Paso K4. Esta reacción puede ser efectuada por métodos perfectamente conocidos usando un agente reductor (tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borano), por ejemplo como
40 ha sido descrito por J.J. D'Amico [J. Org. Chem., 26, 3436 (1961)].

Paso K6

45 En este Paso se prepara un compuesto de fórmula (Ie-2), que es también un compuesto de la presente invención, mediante alcanoilación del grupo mercapto del compuesto de fórmula (Ie-1), que es un compuesto de la presente invención y fue preparado como se ha descrito en el Paso K5. Esta reacción puede efectuarse por métodos convencionales, usando un compuesto de haluro de alcanoilo de fórmula (61) o el correspondiente compuesto de anhídrido de ácido de fórmula (62).
50

Método L

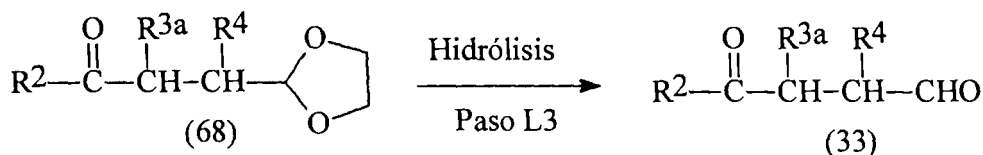
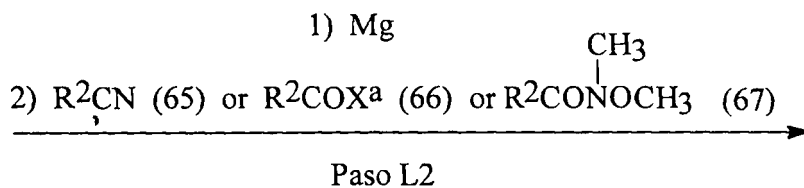
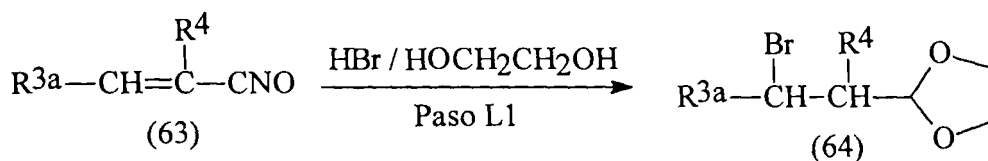
55 Éste constituye un método alternativo al Método G para preparar un compuesto de fórmula (33).

60

65

ES 2 296 303 T3

Esquema de Reacción L



En las fórmulas anteriores, X^a , R^2 , R^{3a} y R^4 son como se ha definido anteriormente.

Paso L1

En este Paso se prepara un compuesto de bromoacetal de fórmula (64) haciendo que un compuesto de aldehído insaturado de fórmula (63) reaccione con gas bromuro de hidrógeno en etilenglicol. La reacción puede ser efectuada por el método de Taylor *et al.* [J. Org. Chem., 48, 4852-4860 (1983)].

Paso L2

En este Paso se prepara un compuesto de cetoacetal de fórmula (68) haciendo que el compuesto de bromoacetal de fórmula (64), preparado como se ha descrito en el Paso L1, reaccione con magnesio metálico para preparar un reactivo de Grignard y haciendo luego que este reactivo de Grignard reaccione un compuesto de nitrilo de fórmula (65), con un compuesto de haluro de acilo de fórmula (66) o con un compuesto de amida de fórmula (67). La reacción puede ser efectuada por el método de Kruse *et al.* [Heterocycles 26, 3141-3151 (1987)].

Paso L3

En este Paso se prepara un 1,4-dioxocompuesto de fórmula (33) mediante la hidrólisis de la mitad acetal del compuesto de cetoacetal de fórmula (68), preparado como se ha descrito en el Paso L2. Esto puede hacerse usando cualquier método de hidrólisis convencional empleando un ácido.

Como alternativa, en el Paso G2 puede usarse en lugar del compuesto de fórmula (33) el compuesto de cetoacetal de fórmula (68).

En todas las reacciones anteriormente descritas, donde R^1 representa a un grupo alquilo de que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, es posible usar como material de partida un compuesto en el cual el grupo alquilsulfonilo ($-\text{SO}_2$ -alquilo) esté sustituido por un grupo alquiltio ($-\text{S}$ -alquilo). En todos los casos de este tipo, las reacciones pueden ser efectuadas como se ha descrito anteriormente, y entonces el grupo alquiltio puede ser oxidado por métodos perfectamente conocidos y convencionales para ser así convertido en un grupo alquilsulfonilo en cualquier etapa de la secuencia de reacción.

Por ejemplo, la oxidación del grupo alquiltio para su conversión en el grupo alquilsulfonilo puede ser efectuada haciendo que el alquiltiocompuesto reaccione con 2 o más equivalentes de un agente oxidante. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza de los agentes oxidantes que se usen, y puede igualmente usarse aquí cualquier agente oxidante de los que se usan comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales agentes oxidantes incluyen: perácidos tales como ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido m-cloroperbenzoico; peróxido de hidrógeno; y perhalogenatos de metales alcalinos tales como metaperclorato sódico, metaperyodato sódico o metaperyodato potásico. De éstos, preferimos los perácidos o el peróxido de hidrógeno, y particularmente el ácido m-cloroperbenzoico.

La reacción es normalmente y con preferencia efectuada en presencia de un disolvente. No hay restricción particular alguna con respecto a la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que el mismo no tenga efecto adverso alguno en la reacción o en los reactivos que intervengan y pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o dicloroetano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o propionato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico; agua; o una mezcla de cualesquiera dos o más de estos disolventes. De éstos, preferimos los hidrocarburos halogenados (y particularmente el cloruro de metileno, el cloroformo o el dicloroetano) o los ácidos carboxílicos (particularmente el ácido acético).

La reacción puede tener lugar dentro de una amplia gama de temperaturas, y la precisa temperatura de reacción no es decisiva para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y del reactivo o material de partida que se use. Sin embargo, en general consideramos conveniente efectuar la reacción a una temperatura de -20°C a 150°C, y más preferiblemente de 0°C a 100°C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, y en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción sea efectuada bajo las condiciones preferidas que han sido perfiladas anteriormente, habitualmente bastará con un periodo de tiempo de 10 minutos a 10 horas, y más preferiblemente de 30 minutos a 5 horas.

Actividad biológica

Los derivados de 1,2-difenilpirrol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención actúan como selectivos agentes inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y/o como agentes supresores de la producción de citoquinas inflamatorias, y son por consiguiente eficaces para la profilaxis y la terapia de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa-2 y/o las citoquinas inflamatorias. Adicionalmente, dichos derivados y dichas sales tienen la capacidad de inhibir la producción de leucotrienos y de inhibir la resorción ósea. En consecuencia, estos compuestos pueden servir de analgésicos, de agentes antiinflamatorios, de antipiréticos y/o de agentes antialérgicos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que suponen o son el resultado de la resorción de hueso, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y la osteoartritis. Estos tipos de analgésicos, agentes antiinflamatorios y/o antipiréticos presentan efectos no tan sólo en enfermedades inflamatorias tales como el dolor, la pirexia y el edema, sino también en enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide crónica y la osteoartritis, enfermedades inflamatorias alérgicas, asma, sepsis, psoriasis, varias enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico, diabetes de comienzo en la juventud, enfermedades intestinales autoinmunes (tales como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn), infección viral, tumores y glomerulonefritis.

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención queda ilustrada por los Experimentos siguientes.

Experimento 1

Actividad Inhibitoria en la Ciclooxigenasa-1 de Microsomas de Vesícula Seminal de Carnero (RSVM) y la Ciclooxigenasa-2 Recombinante Humana (Prueba In Vitro)

A fin de preparar microsomas de ciclooxigenasa-1 (COX-1), fueron homogeneizadas mediante un mezclador vesículas seminales de carnero. Para preparar microsomas de ciclooxigenasa-2 (COX-2), fue introducido en células COS un vector de expresión que contiene el gen COX-2 humano. Las células fueron homogeneizadas mediante sonicación tras 66 horas de cultivo. Los microsomas fueron entonces preparados según métodos convencionales.

La actividad enzimática fue analizada como se indica a continuación.

La mezcla de prueba contenía 10 µl de microsomas de COX-1 o COX-2 (de 5 a 15 µg), 2 µl de muestra disueltos en sulfóxido de dimetilo, 50 µl de Tris 200 mM (pH 7,6), 10 µl de glutatona reducida 20 mM, 10 µl de epinefrina 10 mM y 15,5 µl de agua destilada. Tras preincubación a 37°C por espacio de 15 minutos, fueron entonces añadidos a la mezcla 2,5 µl de ácido araquidónico 10 µM (disueltos en etanol) (volumen final de 100 µl), y se dejó que ello reaccionase a 37°C por espacio de 30 minutos. Las concentraciones finales de sulfóxido de dimetilo y etanol eran de un 2% y un 2,5%, respectivamente. A la mezcla de reacción le fueron entonces añadidos 15 µl de HCl 0,2M enfriado

ES 2 296 303 T3

con hielo para parar la reacción, y la mezcla fue enfriada a 4°C por espacio de 5 minutos. Fueron entonces añadidos a la mezcla de reacción para neutralizar el pH 15 μ l de una solución acuosa 0,2M de hidróxido sódico. La cantidad de PGE₂ en la mezcla de reacción fue medida usando un conjunto de utensilios y materiales comercialmente disponible para la realización del ELISA (ELISA = inmunoanálisis ligado a enzimas) (Cayman). La IC₅₀ fue calculada a partir de la línea de regresión determinada por los porcentajes de inhibición de la formación de PGE₂ y las concentraciones del compuesto.

Los resultados están indicados en la Tabla 3

TABLA 3

Ejemplo N°	Efecto Inhibitorio en la COX-1 [IC ₅₀ (μ M)]	Efecto Inhibitorio en la COX-2 (IC ₅₀ (μ M))	Selectividad (COX-1/COX-2)
20	85	0.023	3696
38	>100	0.023	>4348
52	>100	0.016	>6250
56	>100	0.018	>5556
58	6.3	0.019	332
62	1.5	0.0097	153
65	13	0.015	867
73	3.0	0.025	120
80	25	0.011	2273
103	3.7	0.01	370
108	6.0	<0.01	>600
109	3.8	0.023	165
A	>100	>100	

El Compuesto A es 5-metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol, que está descrito en la patente DE N° 1938904 anteriormente mencionada.

En esta prueba el compuesto de la presente invención presentó excelentes efectos inhibitorios selectivos para la ciclooxigenasa-2.

Experimento 2

Efecto Inhibitorio en la Producción de Citoquinas en Monocitos Periféricos Humanos (Prueba In Vitro)

(1) Se tomó de voluntarios humanos sanos sangre periférica en presencia de heparina. Tras haberla mezclado con un volumen igual de salina tamponada con fosfato (PBS, Nissui Pharmaceutical), la mezcla fue estratificada sobre medio Ficoll Paque (Pharmacia) en la proporción de 2:1 y centrifugada a 520 x g a 25°C por espacio de 20 minutos. Tras la centrifugación, la capa de monocitos fue retirada y puesta en suspensión en RPMI 1640 (Nissui Pharmaceutical) que contenía un 10% de suero de ternero fetal (FCS). Los monocitos fueron lavados una vez con el mismo medio, puestos en una placa de Petri de plástico, pretratados con plasma humano e incubados por espacio de 2 horas en presencia de CO₂ al 5% para hacer que se adhiriesen a la placa. Tras la incubación, la placa de Petri fue lavada dos veces con PBS para retirar las células no adheridas. A continuación de ello fue añadida a la placa de Petri PBS que contenía un 5% de FCS y un 0,2% de EDTA (EDTA = ácido etilendiaminotetraacético), y se dejó la placa en reposo por espacio de 15 minutos a 4°C. Los monocitos fueron recuperados de la placa mediante pipetación. Las células fueron finalmente puestas en suspensión en RPMI 1640 a una concentración de 1,25 x 10⁵ células/ml.

(2) Cultivo de Monocitos Humanos

Fueron añadidos a 320 µl de la suspensión celular 40 µl de solución del compuesto de prueba y 40 µl de lipopolisacárido (LPS; *E. coli*, 0,26:B6, Difco), ajustados a una concentración final de 10 µg/ml. La mezcla resultante fue entonces cultivada por espacio de 20 horas en presencia de CO₂ al 5% y el supernatante fue retirado al final del cultivo para analizar la IL-1β y el TNFα. El compuesto de prueba fue disuelto en sulfóxido de dimetilo y diluido con un factor de 100 con FCS para alcanzar 10 veces la concentración final (las concentraciones finales de sulfóxido de dimetilo y FCS eran de un 0,1% y un 10%, respectivamente).

(3) Medición de la Citoquina en el Medio Supernatante

La cantidad de IL-1β fue medida con un conjunto de utensilios y materiales comercialmente disponible para la realización de ELISA (Cayman) tras haber diluido el medio supernatante con un factor de 15 o 30 con el tampón de ELISA. La cantidad de TNFα fue análogamente medida mediante un conjunto de utensilios y materiales para la realización de ELISA (Genzyme) tras haber diluido el supernatante con un factor de 2.

La IC₅₀ fue calculada a partir de la línea de regresión determinada por los porcentajes de inhibición y las concentraciones del compuesto de prueba. Los resultados están resumidos en las Tablas 4 y 5.

En esta prueba, el compuesto de la presente invención presentó excelentes efectos inhibitorios en la producción de citoquinas inflamatorias (IL-1β y TNFα).

TABLA 4

Ejemplo Nº	Inhibición de la producción de IL-1β (%)
	Dosis: 10µM
7	42.6
41	51.2
90	62.2
A	24.2

TABLA 5

Ejemplo Nº	Inhibición de la producción de TNF α (%) Dosis: 10 μ M
49	40.9
54	54.7
68	42.6
81	46.1
105	41.8
123	43.6
A	13.9

Experimento 3

Efecto analgésico en el dolor de inflamación inducida por levadura en ratas (método de Randall-Selitto) (Prueba In Vivo)

(1) *Compuesto de Prueba*

El compuesto fue puesto en suspensión en tragacanto al 0,5% y fue administrado oralmente a razón de un volumen de 5 ml/kg. Al grupo de control le fue administrado tragacanto al 0,5% solamente como vehículo.

(2) *Animales*

Se usaron en esta prueba ratas Wistar-Imamichi (machos, de 5 semanas de edad, con unos pesos corporales de 80-100 g).

(3) *Método de Prueba*

La prueba fue llevada a cabo según el método de Winter y Flataker [J. Pharmacol. Exp. Ther. 150, 165-171, (1965)], que es una modificación del método original de Randall y Selitto [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 111, 405-419, (1957)]. Las ratas se tuvieron en ayuno por espacio de 16 horas antes del uso. Fue inducida inflamación mediante inyección subcutánea de 0,1 ml de una suspensión de levadura de cerveza al 20% (Sigma) en la almohadilla del pie trasero derecho del animal. Tras haber transcurrido 4,5 horas se aplicaba a una velocidad constante una presión creciente a la almohadilla del pie inflamada usando un medidor de analgesia Analgesy meter (marca de fábrica) (Ugo-Basile Co.). Se medía la presión a la cual el animal reaccionaba chillando, y se consideraba que dicha presión era un umbral de dolor (unidades: g). A aquellas ratas que presentaban un umbral de dolor de menos de 200 g (siendo la media de 60 a 120 g) les eran administrados inmediatamente por vía oral los compuestos, y se procedía a medir los valores del umbral de dolor a las 0,5, 1 y 2 horas de haber sido efectuada la administración.

Primeramente se calculó en un grupo de control la media de los valores del umbral de dolor en cada punto en el tiempo (a las 0,5, 1 y 2 horas). Si un valor del umbral de dolor llegaba a ser de más de 2 veces la media del control en el mismo punto en el tiempo aunque fuese una sola vez en los grupos tratados con fármaco, se consideraba entonces que el animal indicaba eficacia. Las proporciones de eficacia del fármaco fueron estimadas mediante el método de evaluación de Blake [J. Pharm. Pharm. 19, 367-373, (1967)]. Los resultados están indicados en la Tabla 6.

ES 2 296 303 T3

TABLA 6

Efecto analgésico en el dolor por inflamación inducida por levadura en ratas (método de Randall-Selitto)

Ejemplo Nº	Proporción de Eficacia (Nº de animales en los cuales fue eficaz el fármaco/Nº de animales usado en la prueba) Dosis: 12.5 mg/kg
7	5/5
18	5/5
19	5/5
52	5/5
62	5/5
65	5/5
66	5/5
67	5/5
69	5/5
71	5/5
77	5/5
78	5/5
79	5/5
84	5/5
85	5/5
86	5/5
87	5/5
88	5/5
97	5/5
100	5/5
101	5/5

129	5/5
130	5/5
A	1/5

Experimento 4

Prueba del Edema en la Pata Inducido por Carragaenina (Prueba In Vivo)

Fueron sometidos a la prueba los mismos compuestos de prueba como los usados en la prueba de Randall-Selitto del Experimento 3. Se usaron en esta prueba ratas Wistar-Imamichi (machos, de 6 semanas de edad, con pesos corporales de 110-120 g).

Se modificó ligeramente para llevar a cabo la prueba el método de Winter, *et al.* [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544-547, (1962)] [Sankyo Annual Research Report 39, 77-111, (1962)]. Las ratas se tuvieron en ayuno por espacio de 16 horas antes del uso. Fue inducido edema inflamatorio mediante inyección subcutánea de 0,05 ml de una solución de carragaenina al 1% (Viscarin 402) en la pata trasera derecha del animal. Los compuestos de prueba fueron administrados oralmente 30 minutos antes de la inyección de carragaenina. El volumen del pie trasero derecho era medido con un pletismómetro Plethysmometer (marca de fábrica) (Ugo-Basile Co.) justo antes de la administración del compuesto de prueba y 3 horas después de la inyección de carragaenina para determinar la intensidad del edema [(volumen del pie derecho a las 3 horas/volumen del pie derecho antes de la inyección) - 1]. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dosis, y el mismo está indicado en la Tabla 7.

TABLA 7

Efecto Inhibitorio en el Edema en la Pata Inducido por Carragaenina en Ratras

Ejemplo N°	Porcentaje de Inhibición (%) Dosis: 50 mg/kg
7	56
17	67
18	53
19	65
41	60
52	65
62	55

ES 2 296 303 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

64	60
67	64
69	55
73	72
75	57
76	56
78	66
84	66
85	73
86	64
88	61
90	64
97	63
98	55
99	57
100	57
103	56
104	69
105	68
108	58
109	77
120	62
121	59
129	62

ES 2 296 303 T3

130	73
A	14

Experimento 5

Prueba del Dolor Inducido por Escaldadura (Prueba In Vivo)

La prueba fue llevada a cabo según el método de Iizuka y Tanaka [Jpn. J. Pharmacol. 70, 697, (1967)]. El compuesto de prueba fue administrado de la misma manera como en el Experimento 3. Se usaron ratas Wistar-Imamichi machos (de 4-5 semanas de edad y con unos pesos corporales de aproximadamente 100 g) tras haberlas tenido en ayuno por espacio de 16 horas. El pie trasero derecho del animal fue sumergido en agua caliente a 57°C por espacio de 6 segundos para inducir escaldadura bajo anestesia por éter. Dos horas después se procedía a irritar el pie escaldado de la rata sumergiéndolo en agua caliente a 40°C por espacio de 5 segundos, y el animal era devuelto a la jaula.

Se observaba el comportamiento del animal por espacio de 30 segundos. Se consideraban como respuestas al dolor las acciones de levantar el pie escaldado o lamerlo sin que el mismo entrase en contacto con la jaula metálica. El tiempo de respuesta al dolor era determinado como el tiempo total de la respuesta al dolor durante el periodo de observación de 30 segundos. Tras haber seleccionado solamente a aquellos animales que presentaban una favorable respuesta al dolor a las dos horas de haber sido inducida la escaldadura, se les dio a los animales un compuesto de prueba mediante administración oral. El tiempo de respuesta al dolor fue medido de nuevo al haber transcurrido 1 y 2 horas después de la dosificación, y se determinó la media. Usando las medias, se calcularon los porcentajes de inhibición con respecto al grupo de control.

La ID₅₀ fue calculada a partir de la línea de regresión determinada mediante los porcentajes de inhibición y las dosis.

Estos resultados están indicados en la Tabla 8.

TABLA 8

Efecto analgésico en el dolor inducido por escaldadura en ratas

Ejemplo N°	ID ₅₀ (mg/kg)
52	1.1
67	1.6

Experimento 6

Efecto antipirético en la fiebre inducida por levadura (Prueba In Vivo)

Se modificó ligeramente para llevar a cabo la prueba el método de Roszkowski *et al.* [J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 114, (1971)]. El compuesto de prueba fue administrado de la misma manera como en el Experimento 3. Se usaron en la prueba ratas Wistar-Imamichi machos (de 6 semanas de edad, con unos pesos corporales de aproximadamente 120 g). Levadura (Brewer's yeast, Sigma) fue puesta en suspensión en salina fisiológica a una concentración de un 25%, finamente machacada en un mortero de ágata en inyectada por vía subcutánea en los lomos de las ratas bajo anestesia por éter a razón de un volumen de 2 ml/rata. Las ratas se tuvieron en ayuno después de la inyección de levadura. Al día siguiente (a las 19 horas de la inyección de levadura) se introdujo un termómetro de termistor tipo catéter (Japan Kodan, MGA III) aproximadamente 5 cm en el interior del recto para medir la temperatura de los animales. Aquellos animales que presentaban una fiebre de 1,5°C o más en comparación con los animales normales

ES 2 296 303 T3

fueron seleccionados y agrupados de forma tal que las temperaturas medias de fiebre de cada grupo eran casi iguales. Se procedió a medir las temperaturas rectales al haber transcurrido 1 y 2 horas después de la administración del compuesto de prueba, y se calculó la temperatura de fiebre restando la temperatura normal de los animales sanos medidos simultáneamente. El porcentaje de inhibición del grupo tratado con el compuesto con respecto al grupo de control fue calculado usando la media a las 1 y 2 horas de la dosificación. Estos resultados están indicados en la Tabla 9.

TABLA 9

Efecto antipirético en la fiebre inducida por levadura (Prueba In Vivo)

Ejemplo N°	Porcentaje de Inhibición (%) Dosis: 0,4 mg/kg
52	82
67	78
84	64

Experimento 7

Efecto irritativo en la mucosa gástrica (Prueba In Vivo)

Los experimentos fueron llevados a cabo según el método descrito por Jahn y Adrian [Arzneim.-Forsch. 19, 36, (1969)]. Ratas Wistar macho que pesaban aproximadamente 120 g se tuvieron en ayuno por espacio de 16 horas antes del experimento. Los fármacos fueron administrados oralmente a las ratas como se ha descrito en el Experimento 3. Al haber transcurrido tres horas y media después de la dosificación, los animales fueron sacrificados bajo anestesia por éter y los estómagos fueron puestos en formalina al 1%. Se procedió a abrir el estómago mediante corte a lo largo de la curvatura mayor, y se contó bajo un microscopio (6,3 X 10) el número y la longitud de las lesiones. Fue valorada según Hitchens *et al.* [Pharmacologist 9, 242, (1967)] la ulcerogenicidad en cada animal. La incidencia fue determinada como el porcentaje de ratas con 4 o más úlceras de más de 0,5 mm de longitud, y las UD₅₀'s (las dosis que producen una incidencia del 50%) fueron calculadas a partir de la incidencia y la dosis por el método probit (= unidades de probabilidad). Los resultados están resumidos en la Tabla 10.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 296 303 T3

TABLA 10

Efecto irritativo en la mucosa gástrica

Ejemplo N°	UD ₅₀ (mg/kg)
65	>100
66	>100
67	>100
69	>100
70	>100
71	>100
76	>100
77	>100
78	>100
79	>100
80	>100
84	>100
103	>100
119	>100
121	>100

Experimento 8

Prueba de resorción ósea (prueba in vitro)

Se llevaron a cabo pruebas de resorción ósea según el método de Kitamura *et al.* [Bone 14, 829-834, (1993)]. Las tibias y los fémures retirados de ratones de la raza ICR de 18 a 20 días de edad fueron picados con tijeras y agitados por espacio de 30 segundos en 10 ml de medio de cultivo (D-MEM que contenía un 10% de FCS). La suspensión celular se tuvo en reposo por espacio de 2 minutos y el supernatante resultante fue centrifugado a 800 rpm por espacio de 3 minutos para así obtener un precipitado de células óseas no fraccionadas que comprendían osteoclastos y preosteoclastos. El precipitado puesto nuevamente en suspensión en el medio fue incubado en presencia de rPTH (1-34) 5×10^{-8} M a 37°C en un incubador de CO₂ al 5% por espacio de 6 días. Tras la incubación, las

células fueron recolectadas con tripsina-EDTA, lavadas dos veces con el medio y ajustadas a una densidad de 5×10^5 células/ml, y fueron sembradas a razón de 200 μ l/cavidad en placas de cultivo de 96 cavidades, conteniendo cada cavidad una rodaja de marfil (de 6 mm de diámetro y 0,15 mm de espesor). Las rodajas fueron incubadas en presencia de compuestos de prueba disueltos en sulfóxido de dimetilo a 37°C en un incubador de CO₂ al 5% por espacio de 2 días. Tras haber quitado las células mediante raspado, las rodajas fueron tratadas con hematoxilina ácida por espacio de 10 minutos para colorear las picaduras formadas, y fueron lavadas con agua. El número de picaduras fue contado bajo un microscopio de luz, y la actividad inhibitoria del compuesto en la formación de picaduras fue expresada como porcentaje del valor del control. En esta prueba, el compuesto de la presente invención presentó una excelente inhibición de la resorción ósea.

Experimento 9

Efectos en la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas (prueba in vivo)

Fueron adquiridas ratas Sprague-Dawley hembras de ocho semanas de edad, y les fue practicada ovariectomía a las 9 semanas de edad. Tras la cirugía los animales recibieron una administración oral diaria del compuesto de prueba en suspensión en tragacanto al 0,5% a razón de un volumen de 2 ml/kg por espacio de 2 semanas. Al día siguiente a la última administración, los animales fueron eutanizados y les fueron retirados los fémures bilaterales para medir la densidad mineral ósea mediante un analizador del mineral óseo usando rayos X. A efectos comparativos, ratas sometidas a un simulacro de operación (Simulacro) y ovariectomizadas (OVX) recibieron solamente tragacanto al 0,5% y fueron sometidas a la misma medición como las del grupo de tratamiento. Los datos serán expresados como la media $\pm$ S.E.M. (error estándar de la media). En este experimento, los compuestos de la presente invención presentaron una excelente inhibición de la disminución de la densidad mineral ósea por OVX.

Experimento 10

Efecto inhibitorio en la producción de LTB₄ por los monocitos periféricos humanos (prueba in vitro)

(1) Aislamiento de monocitos periféricos humanos

El aislamiento de monocitos fue efectuado como se ha descrito en el Experimento 2-(1).

(2) Cultivo de monocitos humanos

El cultivo celular fue efectuado como se ha descrito en el Experimento 2-(2).

(3) Medición del contenido de LTB₄ en el medio de cultivo de los monocitos.

El supernatante del medio de cultivo tras la incubación fue sometido al ELISA (Cayman). Los valores IC₅₀ fueron calculados por el método de los mínimos cuadrados a partir de la línea de regresión determinada por los porcentajes de inhibición y las dosis. Los resultados están indicados en la Tabla 11.

TABLA 11

Efecto inhibitorio en la producción de LTB₄ por monocitos periféricos humanos

Ejemplo N°.	IC ₅₀ (μ M)
78	0.31

Como puede verse por los experimentos anteriores, los compuestos de la presente invención tienen excelentes actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas y también reducen la resorción del hueso. Dichos compuestos pueden ser por consiguiente usados en terapia humana y animal.

Los derivados de 1,2-difenilpirrol de la presente invención pueden ser administrados en cualquier forma convencional, como por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes, o bien pueden ser administrados por vía parenteral mediante inyección, o bien como supositorios, ungüentos, etc. Estas formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas mezclando los compuestos de la presente invención con aditivos convencionales tales como excipientes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, estabilizadores o correctivos ordinarios usando métodos conocidos.

ES 2 296 303 T3

La dosis del compuesto de la presente invención varía en dependencia del estado, de la edad y del peso corporal del paciente, así como en dependencia de la ruta de administración, del tipo de enfermedad y de otros factores, pero los compuestos de la presente invención pueden habitualmente ser administrados en una dosis diaria de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, en el caso de un adulto, ya sea como una dosis única o bien en dosis divididas.

Se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos no limitativos la preparación de compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1

1-(4-Metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-33)

1(I) 4-Metoxi-N-(4-metilsulfonilbencilideno)anilina

1,00 g (5,4 mmoles) de 4-metilsulfonilbenzaldehído y 0,67 g (5,4 mmoles) de 4-metoxianilina fueron disueltos en 15 ml de etanol, y la solución fue calentada bajo reflujo por espacio de 1 hora. Al final de este periodo de tiempo, la solución de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente, y los cristales que precipitaron fueron recogidos por filtración y lavados con etanol, para así obtener 1,48 g (rendimiento del 95%) del compuesto del título en forma de cristales prismáticos ligeramente amarillos.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,57 (1H, singulete);

8,11 - 8,01 (4H, multiplete);

7,33 - 7,26 (2H, multiplete);

6,99 - 6,93 (2H, multiplete);

3,85 (3H, singulete);

3,09 (3H, singulete).

1(II) α -(4-Metoxianilino)- α -(4-metilsulfonilfenil)acetonitrilo

1,48 g (5,1 mmoles) de 4-metoxi-N-(4-metilsulfonilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron puestos en suspensión en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 0,80 ml (6,0 mmoles) de cianuro de trimetilsililo al 95% y 0,85 g (6,0 mmoles) de cloruro de cinc fueron añadidos a la suspensión resultante a 0°C, mientras se efectuaba agitación. Se dejó entonces que la temperatura de la mezcla de reacción volviese a ser la temperatura ambiente, y la mezcla se tuvo en agitación durante la noche. Al final de este periodo de tiempo fue añadida agua, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro, después de lo cual fue concentrado por evaporación bajo presión reducida y los cristales que precipitaron fueron recogidos por filtración, para así obtener 1,05 g (rendimiento del 65%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,04 (1H, doblete, J = 8 Hz);

7,84 (2H, doblete, J = 8 Hz);

6,84 (4H, singulete);

6,45 (1H, doblete, J = 10 Hz);

6,10 (1H, doblete, J = 10 Hz);

3,67 (3H, singulete);

3,25 (3H, singulete).

ES 2 296 303 T3

1(III) *1-(4-Metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

1,00 g (3,2 mmoles) de α -(4-metoxianilino)- α -(4-metilsulfonilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] fue puesto en suspensión en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 0,24 ml (3,5 mmoles) de acroleína fueron añadidos a la suspensión resultante. 3,2 ml (3,2 mmoles) de una solución 1,0M de bis(trimetilsilil) amida de litio en tetrahidrofurano fueron entonces añadidos gota a gota a la mezcla a una temperatura de -60°C a -65°C, mientras se efectuaba agitación. La mezcla fue agitada a la misma temperatura por espacio de 1 hora, y entonces se dejó que la temperatura de la mezcla regresase a la temperatura ambiente, y la mezcla se tuvo en agitación por espacio de otras 1,5 horas. Al final de este periodo de tiempo, una solución acuosa saturada de cloruro amónico fue añadida a la solución de reacción y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro. El disolvente fue entonces retirado por destilación bajo presión reducida, y el residuo fue calentado a 200°C por espacio de 1 hora. Dicho residuo fue entonces aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice, y fue eluído con una mezcla de hexano y cloruro de metileno en la proporción volumétrica de 1 : 9, para así obtener 0,32 g (rendimiento del 31%) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 148 - 149°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,74 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,13 - 7,07 (2H, multiplete);

6,95 - 6,85 (3H, multiplete);

6,58 - 6,57 (1H, multiplete);

6,39 - 6,36 (1H, multiplete);

3,84 (3H, singulete);

3,04 (3H, singulete).

Ejemplo 2

1-(4-Clorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-35)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 4-cloroanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 184 - 188°C. El rendimiento de la producción del compuesto (cristales prismáticos de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 94%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 93%, y el de la tercera etapa fue de un 42%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,78 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,37 - 7,26 (4H, multiplete);

7,13 - 7,09 (2H, multiplete);

6,95 (1H, singulete);

6,58 - 6,57 (1H, multiplete);

6,42 - 6,39 (1H, multiplete);

3,05 (3H, singulete).

ES 2 296 303 T3

Ejemplo 3

1-(4-Trifluorometilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-45)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 4-trifluorometilanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 187 - 190°C. El rendimiento de la producción del compuesto (cristales prismáticos de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 64%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 95%, y el de la tercera etapa fue de un 47%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 7,80 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,64 (2H, doblete, J = 8 Hz);

20 7,28 (4H, doblete, J = 10 Hz);

7,02 (1H, singulete);

6,61 - 6,60 (1H, multiplete);

25 6,46 - 6,43 (1H, multiplete);

3,06 (3H, singulete).

30 Ejemplo 4

1-(4-Trifluorometoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

35 (Compuesto N° 1-46)

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 4-trifluorometoxianilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 150 - 152°C. El rendimiento de la producción del compuesto (cristales prismáticos de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 59%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 97%, y el de la tercera etapa fue de un 52%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

45 7,78 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,29 - 7,18 (6H, multiplete);

6,98 (1H, singulete);

50 6,59 - 6,58 (1H, multiplete);

6,43 - 6,41 (1H, multiplete);

55 3,05 (3H, singulete).

Ejemplo 5

1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

60 (Compuesto N° 1-39)

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3-cloro-4-fluoroanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 146 - 149°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo blanco) en la primera etapa fue de un 93%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 96%, y el de la tercera etapa fue de un 39%.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,80 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,33 - 6,95 (6H, multiplete);

6,57 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,41 - 6,39 (1H, multiplete);

3,05 (3H, singulete).

Ejemplo 6

1-(3,4-Difluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-51)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3,4-difluoroanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 137 - 139°C. El rendimiento de la producción del compuesto (cristales prismáticos de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 66%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 92%, y el de la tercera etapa fue de un 46%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,80 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,28 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,22 - 6,87 (6H, multiplete);

6,58 - 6,56 (1H, multiplete);

6,42 - 6,39 (1H, multiplete);

3,06 (3H, singulete).

Ejemplo 7

1-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-53)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 2,4-difluoroanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 122 - 125°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo blanco) en la primera etapa fue de un 79%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 97%, y el de la tercera etapa fue de un 10%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,77 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,30 - 7,19 (3H, multiplete);

6,95 - 6,89 (3H, multiplete);

6,60 - 6,59 (1H, multiplete);

6,45 - 6,42 (1H, multiplete);

3,04 (3H, singulete).

ES 2 296 303 T3

Ejemplo 8

1-(3,4-Dimetilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-55)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3,4-dimetilanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 134 - 137°C. El rendimiento de la producción del compuesto (cristales prismáticos amarillos) en la primera etapa fue de un 95%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 96%, y el de la tercera etapa fue de un 23%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 7,74 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,29 (2H, doblete, J = 8 Hz);

20 7,10 - 6,82 (4H, multiplete);

6,57 - 6,55 (1H, multiplete);

6,38 - 6,36 (1H, multiplete);

25 3,03 (3H, singulete);

2,29 (3H, singulete);

30 2,24 (3H, singulete).

Ejemplo 9

1-(4-Metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

35 (Compuesto N° 1-37)

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 4-metilanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 112 - 114°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo blanco) en la primera etapa fue de un 97%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 98%, y el de la tercera etapa fue de un 19%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

45 7,74 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,28 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50 7,16 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,05 (2H, doblete, J = 8 Hz);

55 6,97 (1H, multiplete);

6,57 - 6,56 (1H, multiplete);

6,39 - 6,37 (1H, multiplete);

60 3,03 (3H, singulete);

2,39 (3H, singulete).

65

Ejemplo 10

1-(3,4-Diclorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-57)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3,4-dicloroanilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 139 - 142°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo blanco) en la primera etapa fue de un 91%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 93%, y el de la tercera etapa fue de un 41%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 7,83 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,43 - 7,26 (4H, multiplete);
 6,96 - 6,91 (4H, multiplete);
 20 6,58 - 6,57 (1H, multiplete);
 6,43 - 6,41 (1H, multiplete);
 25 3,06 (3H, singulete).

Ejemplo 11

30 *1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-41)

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3,4-metilendioxfenil como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 172 - 175°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 95%, el de la segunda etapa (polvo gris) fue de un 91%, y el de la tercera etapa fue de un 29%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

40 7,77 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,31 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 45 6,93 (1H, singulete);
 6,78 (1H, doblete, J = 8 Hz);
 6,66 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 50 6,55 (1H, singulete);
 6,37 - 6,35 (1H, multiplete);
 55 6,03 (2H, singulete);
 3,05 (3H, singulete).

60 Ejemplo 12

1-(4-Metoxifenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-34)

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento de un 21%) que se fundía a 154 - 160°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,72 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,25 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,09 - 7,03 (2H, multiplete);

6,89 - 6,84 (2H, multiplete);

6,73 (1H, singulete);

6,41 (1H, doblete, J = 2 Hz);

3,83 (3H, singulete);

3,03 (3H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

Ejemplo 13

2-(4-Fluorofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-62)

13(I) *N*-(4-Fluorobencilideno)-4-sulfamoilanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-fluorobenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 63%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, acetona hexadeuterada) δ ppm:

8,64 (1H, singulete);

8,12 - 8,03 (2H, multiplete);

7,93 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,40 - 7,28 (4H, multiplete);

6,57 (2H, singulete).

13(II) α -(4-Fluorofenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-fluorobencilideno)-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 95%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,75 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,66 - 7,55 (2H, multiplete);

7,20 - 7,10 (2H, multiplete);

6,81 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,71 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,35 (2H, singulete);

5,61 (1H, doblete, J = 8 Hz).

ES 2 296 303 T3

13(III) 2-(4-Fluorofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-fluorofenil)- α -(4-sulfamoilfenil)acetronitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo (rendimiento del 11%) que se fundía a 198 - 199°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 7,88 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 (2H, doblete, J = 9 Hz);

15 7,14 - 7,04 (2H, multiplete);

7,00 - 6,90 (3H, multiplete);

6,95 - 6,87 (2H, multiplete);

20 4,87 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 316[M⁺].

25 Ejemplo 14

2-(4-Fluorofenil)-3-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-64)

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13(III), pero usando crotonaldehído en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 19%) que se fundía a 187 - 188°C.

35 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,81 (2H, doblete, J = 9 Hz);

40 7,15 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,10 - 6,95 (2H, multiplete);

6,90 (2H, doblete, J = 3 Hz);

45 6,29 (2H, doblete, J = 3 Hz);

4,78 (2H, singulete);

2,14 (3H, singulete).

50 Espectro de masas (EI) m/z: 330[M⁺].

55 Ejemplo 15

2-(4-Fluorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-63)

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 24%) que se fundía a 168 - 170°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

65 7,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,12 - 7,03 (2H, multiplete);

7,00 - 6,89 (2H, multiplete);

5 6,74 (1H, singulete);

6,27 (1H, singulete);

4,82 (2H, singulete);

10 2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 330[M⁺].

15 Ejemplo 16

2-(4-Metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

20 (Compuesto N° 2-87)

16(I) *N*-(4-Metilbencilideno)-4-sulfamoilanilina

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metilbenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 91%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

30 8,60 (1H, singulete);

7,90 - 7,81 (4H, multiplete);

7,42 - 7,32 (4H, multiplete);

35 2,40 (3H, singulete).

16(II) α -(4-Metilfenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-metilbencilideno)-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 94%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

45 7,70 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,48 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50 7,26 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,68 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55 6,72 (2H, singulete);

5,67 (1H, doblete, J = 8 Hz);

60 2,38 (3H, singulete).

16(III) *2-(4-Metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metilfenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo (rendimiento del 13%) que se fundía a 183 - 184°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,28 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,09 - 6,98 (4H, multiplete);

6,96 - 6,93 (1H, multiplete);

6,44 - 6,38 (2H, multiplete);

4,81 (2H, singulete);

2,33 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 313[(M+H)⁺].

Ejemplo 17

3-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-88)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16(III), pero usando crotonaldehído en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un material amorfo de color pardo (rendimiento del 33%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,79 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,16 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,09 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,97 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,89 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,28 (1H, doblete, J = 3 Hz);

4,83 (2H, singulete);

2,34 (3H, singulete);

2,15 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 326[M⁺].

Ejemplo 18

4-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-89)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 5%) que se fundía a 175 - 176°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,08 - 6,97 (4H, multiplete);

6,73 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,27 (1H, doblete, J = 2 Hz);

5 4,79 (2H, singulete);

2,32 (2H, singulete);

10 2,18 (2H, singulete).

Ejemplo 19

1-(4-Fluorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

15 (Compuesto N° 1-73)

19(I) *4-Fluoro-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-fluoroanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales prismáticos de color blanco (rendimiento del 25%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

25 8,74 (1H, singulete);

8,11 (2H, doblete, J = 8 Hz);

30 7,96 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,50 (2H, singulete);

35 7,43 - 7,25 (4H, multiplete).

19(II) *α -(4-Fluoroanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo*

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-fluoro-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 83%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

45 7,93 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,76 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,45 (2H, singulete);

50 7,05 (2H, triplete, J = 9 Hz);

6,73 - 6,85 (3H, multiplete);

55 6,12 (1H, doblete, J = 10 Hz);

Espectro de masas (EI) m/z: 279 [M⁺].

19(III) *1-(4-Fluorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-fluoroanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 48%) que se fundía 160 -161°C.

65 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,67 (2H, doblete, J = 8 Hz);

ES 2 296 303 T3

7,32 - 7,22 (8H, multiplete);

7,14 (1H, triplete, J = 2 Hz);

5 6,59 (1H, doblete de dobletes, J = 4 y 2 Hz);

6,36 (1H, triplete, J = 3 Hz);

Espectro de masas (EI) m/z: 316 [M⁺].

10

Ejemplo 20

1-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

15

(Compuesto N° 1-74)

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 19(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 62%) que se fundía a 126 - 127°C.

20

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25

7,39 - 7,17 (6H, multiplete);

6,87 (1H, singulete);

30

6,53 (1H, singulete);

4,93 (2H, singulete);

2,31 (3H, singulete).

35

Espectro de masas (EI) m/z: 330 [M⁺].

Ejemplo 21

40

2-(4-Fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-8)

45

21(I) *N*-(4-Fluorobencilideno)-4-metiltioanilina

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-fluorobenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales aciculares de color amarillo pálido (rendimiento del 87%).

50

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,43 (1H, singulete);

55

7,94 - 7,86 (2H, multiplete);

7,33 - 7,27 (2H, multiplete);

7,21 - 7,12 (4H, multiplete);

60

2,52 (3H, singulete).

21(II) α -(4-Fluorofenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo

65

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-fluorobencilideno)-4-metiltioanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 96%).

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,63 - 7,54 (2H, multiplete);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 - 7,12 (2H, multiplete);

6,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,40 (1H, doblete, J = 9 Hz);

4,01 (1H, doblete, J = 9 Hz);

2,45 (3H, singulete).

21(III) 2-(4-Fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

Una solución de 2,00 g (7,3 mmoles) de α -(4-fluorofenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] en 15 ml de tetrahidrofurano fue enfriada hasta -78°C bajo una corriente de nitrógeno, y fueron añadidos a la solución resultante 0,67 ml (8,1 mmoles) de crotonaldehído. 8,10 ml (8,1 mmoles) de una solución 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de litio fueron entonces añadidos gota a gota a la mezcla, y la mezcla resultante fue agitada a -78°C, después de lo cual la mezcla se tuvo en agitación durante la noche mientras se dejaba que su temperatura subiese de manera natural. El tetrahidrofurano fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, y fue añadido al residuo acetato de etilo. La mezcla resultante fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en ese orden. La capa orgánica fue separada y secada con sulfato magnésico anhidro, y luego fue retirado el disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 20 ml de dicloroetano, y 3,98 g (16,2 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico al 70% fueron añadidos a la solución resultante en varias porciones, mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada, mientras se efectuaba enfriamiento con hielo por espacio de 30 minutos. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno y fue luego lavada con una solución acuosa al 10% en peso/volumen de tiosulfato sódico y con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, siendo dichos lavados efectuados dos veces cada uno, en ese orden. A continuación de ello, la capa orgánica fue separada y secada con sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue calentado a 150°C por espacio de 2 horas, después de lo cual fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído, usando una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 2 : 1 como eluyente, para así obtener 0,36 g (rendimiento del 15%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 157 - 158°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,20 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,10 - 6,95 (4H, multiplete);

6,91 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,30 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,06 (3H, singulete);

2,14 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 329 [M⁺].

Ejemplo 22

2-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-3)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando acroleína en lugar de crotonaldehído, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 7%) que se fundía a 195 - 196°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,90 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,31 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,13 - 7,05 (2H, multiplete);

7,01 - 6,92 (3H, multiplete);

6,46 - 6,40 (2H, multiplete);

3,08 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 315[M⁺].

Ejemplo 23

2-(4-Fluorofenil)-4-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-11)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando metacroleína en lugar de crotonaldehído, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 36%) que se fundía a 151 - 154°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,12 - 7,03 (2H, multiplete);

7,00 - 6,92 (2H, multiplete);

6,76 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,28 (1H, doblete, J = 2 Hz);

3,08 (3H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 329[M⁺].

Ejemplo 24

3-Etil-2-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-9)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando 2-pentenal en lugar de crotonaldehído, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 15%) que se fundía a 107 - 108°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 - 6,93 (7H, multiplete);

6,36 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,05 (3H, singulete);

ES 2 296 303 T3

2,50 (2H, cuartete, J = 8 Hz);

1,19 (3H, triplete J = 8 Hz).

5 Espectro de masas (EI) m/z: 343[M⁺].

Ejemplo 25

10 2-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-propilpirrol

(Compuesto N° 2-10)

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando 2-hexenal en lugar de crotonaldehído, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales prismáticos de color blanco (rendimiento del 20%) que se fundían a 116 - 117°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,19 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,06 - 6,92 (5H, multiplete);

25 6,33 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,05 (3H, singulete);

30 2,44 (2H, triplete, J = 8 Hz);

1,63 - 1,56 (2H, multiplete);

0,92 (3H, triplete, J = 7Hz).

35 Espectro de masas (EI) m/z: 357[M⁺].

Ejemplo 26

40 2-(4-Clorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-23)

45 26(I) N-(4-Clorobencilideno)-4-metiltioanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-clorobenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales aciculares de color amarillo pálido (rendimiento del 94%).

50 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,43 (1H, singulete);

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55 7,45 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,30 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60 7,19 (2H, doblete, J = 9 Hz);

2,51 (3H, singulete).

26(II) α-(4-Clorofenil)-α-(4-metiltioanilino)acetonitrilo

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(4-clorobencilideno)-4-metiltioanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 84%).

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,55 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,44 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,72 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,40 (1H, doblete, J = 9 Hz);

4,02 (1H, doblete, J = 9 Hz);

2,45 (2H, singulete).

26(III) 2-(4-Clorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando α -(4-clorofenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color naranja (rendimiento del 32%) que se fundía 203 - 205°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,91 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,32 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,05 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,00 - 6,97 (1H, multiplete);

6,48 - 6,45 (1H, multiplete);

6,44 - 6,40 (1H, multiplete);

3,09 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 331 [M⁺].

Ejemplo 27

2-(4-Clorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-24)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 26(III), pero usando crotonaldehído en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 21%) que se fundía a 173 - 174°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,01 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,92 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,30 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,07 (3H, singulete);

2,15 (3H, singulete).

5 Espectro de masas (EI) m/z: 345 [M⁺].

Ejemplo 28

10 2-(4-Metoxifenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-20)

15 28(I) N-(4-Metoxibencilideno)-4-metiltioanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metoxibenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 100%).

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,39 (1H, singulete);

7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25 7,29 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,16 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30 6,98 (2H, doblete, J = 9 Hz);

3,88 (3H, singulete);

2,51 (3H, singulete).

35 28(II) α-(4-Metoxifenil)-α-(4-metiltioanilino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(4-metoxibencilideno)-4-metiltioanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 92%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,47 (2H, doblete, J = 9 Hz);

45 7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,97 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50 6,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,34 (1H, doblete, J = 9 Hz);

3,97 (1H, doblete, J = 9 Hz);

55 3,84 (2H, singulete);

2,45 (2H, singulete).

60 28(III) 2-(4-Metoxifenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando α-(4-metoxifenil)-α-(4-metiltioanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 9%) que se fundía 183-184°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,88 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,32 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5 7,05 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,98 - 7,93 (1H, multiplete);

10 6,80 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,43 - 6,37 (2H, multiplete);

3,80 (3H, singulete);

15 3,08 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 327 [M⁺].

20 Ejemplo 29

2-(4-Metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-25)

25 29(I) *N*-(4-Metilbencilideno)-4-metiltioanilina

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metilbenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 96%).

Espectro de masas (EI) m/z: 241 [M⁺].

35 29(II) α -(4-Metilfenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-metilbencilideno)-4-metiltioanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 73%).

40 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,47 (2H, doblete, J = 9 Hz);

45 7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,36 (1H, doblete, J = 8 Hz);

50 3,99 (1H, doblete, J = 8 Hz);

2,44 (3H, singulete);

55 2,40 (3H, singulete).

29(III) *2-(4-Metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando α -(4-metilfenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 16%) que se fundía a 186 - 187°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

65 7,88 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,32 (2H, doblete, J = 9 Hz);

ES 2 296 303 T3

7,10 - 6,94 (5H, multiplete);

6,45 - 6,39 (2H, multiplete);

5 3,08 (3H, singulete);

2,33 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 311 [M⁺].

10

Ejemplo 30

2-(4-Metoxifenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

15

(Compuesto N° 2-21)

30(I) α -(4-Metoxifenil)- α -(4-metilsulfonilfenil)acetoneitrilo

20 6,41 g (20,3 mmoles) de α -(4-metoxifenil)- α -(4-metiltioanilino)acetoneitrilo [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 28(II)] fueron disueltos en 160 ml de dicloroetano, y 12,23 g (49,8 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico al 70% fueron añadidos a la solución resultante en varias porciones, mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada por espacio de 30 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno y fue luego lavada una vez con una solución acuosa al 10% en peso/volumen de tiosulfato
25 sódico y una vez con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, en ese orden; y los dos lavados fueron luego repetidos en el mismo orden. La capa orgánica fue separada y secada con sulfato magnésico anhidro y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 2, para así obtener 3,65 g del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido
30 (rendimiento del 51%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35

7,50 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,99 (2H, doblete, J = 9 Hz);

40

6,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,43 (1H, doblete, J = 8 Hz);

4,56 (1H, doblete, J = 8 Hz);

45

3,85 (3H, singulete);

3,03 (3H, singulete).

50 30(II) 2-(4-Metoxifenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metoxifenil)- α -(4-metilsulfonilfenil)acetoneitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y crotonaldehído como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color naranja (rendimiento del 40%) que se fundía a 131 - 132°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,81 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60

7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,01 (2H, doblete, J = 9 Hz);

65

6,89 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,84 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,29 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,81 (3H, singulete);

5 3,05 (3H, singulete);

2,14 (3H, singulete).

10 Espectro de masas (EI) m/z: 341 [M⁺].

Ejemplo 31

15 *3-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 2-26)

31(I) α -(4-Metilfenil)- α -(4-metilsulfonilfenil)acetonitrilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30(I), pero usando α -(4-metilfenil)- α -(4-metiltioa-
nilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 29(II)] y ácido m-cloroperbenzoico como materiales
de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 93%).

25 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,47 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30 7,30 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35 5,45 (1H, doblete, J = 8 Hz);

4,55 (1H, doblete, J = 8 Hz);

3,03 (3H, singulete);

40 2,41 (3H, singulete).

30(II) *3-Metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metilfenil)- α -(4-metilsulfo-
nilanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y crotonaldehído como materiales
de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 46%) que
se fundía 158 - 160°C.

50 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,81 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55 7,10 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,97 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60 6,90 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,29 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,05 (3H, singulete);

65 2,35 (3H, singulete);

2,15 (3H, singulete).

ES 2 296 303 T3

Espectro de masas (FAB) m/z: 326 [(M+H)⁺].

“FAB” significa “Fast Atom Bombardment” (= “Bombardeo con Átomos Rápidos”).

5

Ejemplo 32

2-(4-Difluorometoxifenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

10 (Compuesto N° 2-37)

32(I) α -(4-Difluorometoxifenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-difluorometoxibenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, fue obtenida N-(4-difluorometoxibencilideno)-4-metiltioanilina con un rendimiento de un 91%. Se hizo entonces que este compuesto de anilina y cianuro de trimetilsililo reaccionasen juntamente de manera similar a lo que se ha descrito en el Ejemplo 1(II), para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 80%).

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,61 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25

7,22 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30

6,56 (1H, triplete, J = 73 Hz);

5,41 (1H, doblete, J = 9 Hz);

4,01 (1H, doblete, J = 9 Hz);

35

2,45 (3H, singulete).

32(II) α -(4-Difluorometoxifenil)- α -(4-metilsulfonilanilino)acetonitrilo

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30(I), pero usando α -(4-difluorometoxifenil)- α -(4-metiltioanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y ácido m-cloroperbenzoico como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 89%).

45 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,61 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50

7,25 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55

6,57 (1H, triplete, J = 73 Hz);

5,51 (1H, doblete, J = 8 Hz);

4,60 (1H, doblete, J = 8 Hz);

60

3,03 (3H, singulete).

32(III) *2-(4-Difluorometoxifenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-difluorometoxifenil)- α -(4-metilsulfonilanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y crotonaldehído como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 31%) que se fundía a 98 - 99°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,12 - 7,02 (4H, multiplete);

6,91 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,54 (1H, triplete, J = 74 Hz);

6,30 (1H, doblete, J = 3 Hz);

3,06 (3H, singulete);

2,15 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 377 [M⁺].

Ejemplo 33

1-(4-Fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-3)

33(I) α -(4-Fluoroanilino)- α -(4-metiltiofenil)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metiltiobenzaldehído y 4-fluoroanilina como materiales de partida, fue obtenida 4-fluoro-N-(4-metiltiobencilideno)anilina con un rendimiento del 89%. Se hizo entonces que este compuesto de anilina y cianuro de trimetilsililo reaccionasen juntamente de manera similar a lo que se ha descrito en el Ejemplo 1(II), para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 47%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,50 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,31 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,98 (2H, triplete, J = 9 Hz);

6,73 (2H, doblete de dobletes, J = 9 y 4 Hz);

5,33 (1H, doblete, J = 9 Hz);

3,92 (1H, doblete, J = 9 Hz);

2,51 (3H, singulete).

33(II) *1-(4-Fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21(III), pero usando α -(4-fluoroanilino)- α -(4-metiltiofenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 7%) que se fundía a 145 - 147°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,77 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,18 - 7,04 (4H, multiplete);

6,96 (1H, doblete de dobletes, J = 3 y 2 Hz);

ES 2 296 303 T3

6,58 (1H, doblete de dobletes, J = 4 y 2 Hz);

6,40 (1H, doblete de dobletes, J = 4 y 3 Hz);

5 3,04 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 315 [M⁺].

Ejemplo 34

10 *1-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-15)

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33(II), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 4%) que se fundía a 127 - 130°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,75 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,24 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25 7,15 - 7,03 (4H, multiplete);

6,74 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,42 (1H, doblete, J = 2 Hz);

30 3,04 (3H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

35 Espectro de masas (EI) m/z: 329 [M⁺].

Ejemplo 35

40 *5-Bromo-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-6)

45 0,32 g (1,0 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 33) fueron disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 0,18 g (1,0 mmoles) de N-bromosuccinimida fueron añadidos a la solución resultante mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada mientras se efectuaba enfriamiento con hielo por espacio de 1 hora y luego a temperatura ambiente por espacio de 1 hora adicional. Al final de este periodo de tiempo fue añadida agua a la mezcla, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto orgánico fue secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue luego retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 3, para así obtener 0,28 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 70%) que se fundía a 174 - 176°C.

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60 7,23 - 7,09 (6H, multiplete);

6,57 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,44 (1H, doblete, J = 4 Hz);

65 3,02 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 393 [M⁺].

Ejemplo 36

5-Bromo-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-18)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35, pero usando 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 34) y N-bromosuccinimida como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 30%) que se fundía a 158 - 159°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,71 (2H, doblete, J = 9 Hz);

15 7,19 - 7,11 (6H, multiplete);

6,49 (1H, singulete);

20 3,02 (3H, singulete);

2,15 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 407 [M⁺].

25 Ejemplo 37

5-Cloro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

30 (Compuesto N° 1-17)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35, pero usando N-clorosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 58%) que se fundía a 151 - 154°C.

35 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,71 (2H, doblete, J = 9 Hz);

40 7,20 - 7,05 (6H, multiplete);

6,44 (1H, singulete);

3,02 (3H, singulete).

45 Espectro de masas (EI) m/z: 363 [M⁺].

Ejemplo 38

50 *5-Cloro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-75)

55 1-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 20) fue clorado de la misma manera que se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de cristales prismáticos blancos (rendimiento del 67%) que se fundían a 119 - 120°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

60 7,63 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,33 - 7,17 (8H, multiplete);

6,55 (1H, singulete);

65 2,10 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 364 [M⁺].

Ejemplo 39

5-Cloro-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-5)

1-(4-Fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 33) fue clorado de la misma manera que se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 86%) que se fundían a 180 - 182°C.

10

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

15

7,23 - 7,09 (6H, multiplete);

6,54 (1H, doblete, J = 4 Hz);

20

6,32 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,02 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 349 [M⁺].

25

Ejemplo 40

1-(4-Fluorofenil)-5-yodo-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

30 (Compuesto N° 1-7)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35, pero usando N-yodosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 51%) que se fundía a 174 - 176°C.

35

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

40

7,22 - 7,12 (6H, multiplete);

6,63 (1H, doblete, J = 4 Hz);

45

6,59 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,02 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 441 [M⁺].

50

Ejemplo 41

5-Fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

55 (Compuesto N° 1-4)

0,90 g (2,7 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 33) fueron disueltos en 10 ml de acetonitrilo en un recipiente de reacción hecho de polietileno, y fueron añadidos a la solución resultante a 0°C mientras se efectuaba agitación 0,46 g (2,7 mmoles) de difluoruro de xenón. Se dejó entonces que la temperatura de la mezcla de reacción volviese a situarse de nuevo al nivel de la temperatura ambiente, y la mezcla se tuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de 20 horas. Al final de este periodo de tiempo, 20 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico fueron añadidos a la mezcla, la cual fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y luego con agua, después de lo cual fue secada con sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica 3 : 1, para así obtener 0,32 g del compuesto del título en forma de cristales prismáticos blancos (rendimiento del 34%) que se fundían a 140 - 141°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,74 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 - 7,15 (6H, multiplete);

6,41 (1H, doblete de dobletes, J = 6 y 4 Hz);

5,76 (1H, triplete, J = 4 Hz);

3,03 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 333 [M⁺].

Ejemplo 42

5-Fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-16)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 41, pero usando 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 34), el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 10%) que se fundía a 109 - 110°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,71 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,19 - 7,10 (6H, multiplete);

6,30 (1H, doblete, J = 6 Hz);

3,02 (3H, singulete);

2,08 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 347 [M⁺].

Ejemplo 43

1-(4-Fluorofenil)-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-8)

43(I) 2-(4-Metiltiofenacil)acetoacetato de metilo

2,28 g (19,7 mmoles) de acetoacetato de metilo fueron disueltos en 40 ml de 2-metil-2-propanol, y fueron añadidos a la solución resultante bajo una atmósfera de nitrógeno 2,21 g (19,7 mmoles) de t-butoxido de potasio. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 1 hora, después de lo cual fue añadida gota a gota a la mezcla resultante una solución de 4,82 g (19,7 mmoles) de bromuro de 4-metiltiofenacilo en 30 ml de benceno. La mezcla fue entonces agitada a 60°C por espacio de 3 horas, después de lo cual fue enfriada. Dicha mezcla fue entonces vertida en agua con hielo y sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y fue luego secado con sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 4, para así obtener 4,42 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,89 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

4,23 (1H, doblete de dobletes, J = 8 y 6 Hz);

3,78 (3H, singulete);

ES 2 296 303 T3

3,69 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 8 Hz);

3,48 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 6 Hz);

5 2,53 (3H, singulete);

2,44 (3H, singulete).

43(II) 2-(4-Metilsulfonilfenil)acetoacetato de metilo

10

4,42 g (15,8 mmoles) de 2-(4-metiltiofenil)acetoacetato de metilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron disueltos en 150 ml de cloruro de metileno, y fueron añadidos a la solución resultante mientras se efectuaba enfriamiento con hielo 7,77 g (31,5 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico al 70%. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 1 hora. Fueron añadidos a la mezcla 30 ml de una solución acuosa al 10% en peso/volumen de tiosulfato sódico, y la mezcla fue sacudida vigorosamente, después de lo cual se separó en 15 fases líquidas. La capa orgánica fue separada y lavada con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en ese orden, después de lo cual fue secada con sulfato magnésico anhidro y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en 20 la proporción volumétrica de 1 : 1, para así obtener 3,65 g (rendimiento del 74%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 8,16 (2H, doblete, J = 9 Hz);

8,07 (2H, doblete, J = 9 Hz);

4,26 (1H, doblete de dobletes, J = 8 y 6 Hz);

30

3,80 (3H, singulete);

3,75 (1H, doblete de dobletes, J = 19 y 8 Hz);

35 3,52 (1H, doblete de dobletes, J = 19 y 6 Hz);

3,09 (3H, singulete);

2,46 (3H, singulete).

40

43(III) 1-(4-Fluorofenil)-4-metoxycarbonil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

3,00 g (9,6 mmoles) de 2-(4-metilsulfonilfenil)acetoato de metilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] fueron disueltos en 100 ml de ácido acético, y fueron añadidos a la solución resultante 0,97 g (8,7 45 mmoles) de 4-fluoroanilina. La mezcla resultante fue entonces calentada bajo reflujo por espacio de 5 horas. Al final de este periodo de tiempo, el disolvente fue retirado mediante destilación bajo presión reducida, fue añadida al residuo una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y fue luego secado con sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo 50 fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 2, para así obtener 3,10 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 92%) que se fundía a 154 - 155°C

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

55

7,73 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,21 - 7,12 (6H, multiplete);

60

6,94 (1H, singulete);

3,87 (3H, singulete);

3,02 (3H, singulete);

65

2,41 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 387 [M+].

ES 2 296 303 T3

43(IV) *1-(4-Fluorofenil)-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

1,00 g (2,6 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-4-metoxycarbonil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (III)] fue puesto en suspensión en 20 ml de etanol, y fueron añadidos a la suspensión resultante 2,5 ml de una solución acuosa al 20% en peso/volumen de hidróxido potásico. La mezcla fue entonces calentada bajo reflujo por espacio de 15 horas. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla fue enfriada, y se procedió a añadir éter dietílico. La mezcla fue entonces sacudida y fueron separadas las fases líquidas. Ácido clorhídrico acuoso 3N fue añadido a la capa acuosa para hacerla ácida, y luego la capa fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después de lo cual fue secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, para así obtener 0,92 g de un ácido carboxílico, que era un producto hidrolizado.

0,92 g de este ácido carboxílico fueron puestos en suspensión en 12 ml de glicerol, y la suspensión resultante fue agitada a 200°C por espacio de 30 minutos. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción fue vertida en agua con hielo, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después de lo cual fue secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 4, para así obtener 0,55 g (rendimiento del 65%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 110 - 112°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,68 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,20 - 7,08 (6H, multiplete);

6,51 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,13 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,01 (3H, singulete);

2,13 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 329 [M+].

Ejemplo 44

5-Trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-14)

44(I) *4,4,4-Trifluoro-2-(4-metiltiofenacil)acetoacetato de etilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 43(I), pero usando 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 30%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,28 (2H, doblete, J = 9 Hz);

4,54 (2H, doblete de dobletes, J = 10 y 5 Hz);

4,26 (2H, cuartete, J = 7 Hz);

3,84 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 10 Hz);

3,68 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 5 Hz);

2,53 (3H, singulete);

1,29 (3H, triplete, J = 7 Hz).

ES 2 296 303 T3

44(II) 5,5,5-Trifluoro-1-(4-metiltiofenil)pentano-1,4-diona

1,65 g (4,7 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-2-(4-metiltiofenil)acetoacetato de etilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron disueltos en 15 ml de dimetilformamida, y fueron añadidos a la solución resultante 85 μ l, (4,7 mmoles) de agua y 0,20 g (4,7 mmoles) de cloruro de litio. La mezcla fue entonces agitada a 140°C por espacio de 1 hora, después de lo cual la misma fue vertida en agua con hielo, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 3 : 1, para así obtener 0,26 g (rendimiento del 20%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,89 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,28 (2H, doblete, J = 9 Hz);

3,38 (2H, triplete, J = 6 Hz);

3,14 (2H, triplete, J = 7 Hz).

44(III) 5-Trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metiltiofenil)pirrol

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 43(III), pero usando 5,5,5-trifluoro-1-(4-metiltiofenil)pentano-1,4-diona [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y 4-fluoroanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de una sustancia oleosa de color pardo pálido (rendimiento del 42%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,25 (8H, multiplete);

6,76 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,36 (1H, doblete, J = 4 Hz);

2,44 (3H, singulete).

44(IV) 5-Trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5-Trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (III)] fue oxidado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 43(II), para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 69%) que se fundía a 136 - 139°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,30 - 7,22 (4H, multiplete);

7,15 - 7,06 (2H, multiplete);

6,81 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,52 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,03 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 383 [M⁺].

Ejemplo 45

1-(4-Fluorofenil)-4,5-dimetil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-20)

45(I) *2-Metil-2-(4-metilsulfonilfenil)acetoacetato de metilo*

10 0,65 g (2,1 mmoles) de 2-(4-metilsulfonilfenil)acetoacetato de metilo [preparado como se ha descrito en el
Ejemplo 43(II)] fueron disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, y fueron añadidos a la solución resultante
92 mg (2,3 mmoles) de hidruro sódico (en forma de una dispersión al 60% en peso en aceite mineral), mientras se
efectuaba enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada por espacio de 10 minutos,
después de lo cual fueron añadidos 1,1 ml (2,5 mmoles) de yoduro de metilo, mientras se efectuaba enfriamiento con
hielo, y la mezcla fue agitada por espacio de 2 horas. Al final de este periodo de tiempo, fue añadida agua a la mezcla,
15 la cual fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con una solución
acuosa saturada de cloruro sódico, después de lo cual fue secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue
retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel
de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 2 : 3, para así obtener
0,54 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

20

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,14 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25

8,06 (2H, doblete, J = 9 Hz);

3,77 (3H, singulete);

3,69 (1H, doblete, J = 18 Hz);

30

3,58 (1H, doblete, J = 18 Hz);

3,08 (3H, singulete);

35

2,35 (3H, singulete);

1,60 (3H, singulete).

45(II) *1-(4-Fluorofenil)-4,5-dimetil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

40

La hidrólisis y la descarboxilación de 2-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)acetoacetato de metilo [preparado como se
ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron efectuadas de la misma manera como se describe en el Ejemplo 44(II),
para así obtener 3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pentano-1,4-diona. Se hizo entonces que este compuesto de diona y 4-
fluoroanilina reaccionasen de la misma manera como se describe en el Ejemplo 43(III), para así obtener el compuesto
45 del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 11%) que se fundía a 159 - 162°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,67 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50

7,18 - 7,09 (6H, multiplete);

6,41 (1H, singulete);

55

3,01 (3H, singulete);

2,12 (3H, singulete);

2,04 (3H, singulete).

60

Espectro de masas (FAB) 344 [M+H]⁺

65

Ejemplo 46

1-(4-Fluorofenil)-4-hidroxiacetil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-61)

46(I) *2-(4-Metiltiofenacil)cianoacetato de metilo*

10 5,70 g (57,6 mmoles) de cianoacetato de metilo fueron disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro, y fueron añadidos a la solución resultante 7,10 g (63,3 mmoles) de t-butoxido de potasio mientras se efectuaba enfriamiento con hielo, y la mezcla fue entonces agitada por espacio de 30 minutos. Al final de este periodo de tiempo fue añadida lentamente gota a gota a la mezcla mientras se efectuaba enfriamiento con hielo una solución de 14,11 g (57,6 mmoles) de bromuro de 4-metiltiofenacilo en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla fue agitada mientras se efectuaba enfriamiento con hielo por espacio de 2 horas, y luego fueron añadidos una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Los insolubles fueron entonces separados por filtración. Fue añadida agua al filtrado, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 2, para así obtener 3,11 g (rendimiento del 21%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo.

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,87 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25 7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

4,16 (1H, doblete, J = 7 y 6 Hz);

3,83 (3H, singulete);

30 3,74 (1H, doblete, J = 18 y 7 Hz);

3,53 (1H, doblete, J = 18 y 6 Hz);

2,54 (3H, singulete).

35 46(II) *5-Amino-1-(4-fluorofenil)-4-metoxycarbonil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

40 3,11 g (11,8 mmoles) de 2-(4-metiltiofenacil)cianoacetato de metilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron disueltos en 150 ml de cloruro de metileno, y fueron añadidos a la mezcla mientras se efectuaba enfriamiento con hielo 5,83 g (23,6 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico al 70%. La mezcla resultante fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 1 hora. Al final de este periodo de tiempo fueron añadidos a la mezcla 50 ml de una solución acuosa al 10% en peso/volumen de tiosulfato sódico, y la mezcla fue sacudida vigorosamente, después de lo cual se separó en fases líquidas. La fase orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en ese orden, después de lo cual fue secada con sulfato magnésico anhidro y el disolvente fue retirado mediante destilación bajo presión reducida, para así obtener 3,15 g de 2-(4-metilsulfonilfenacil)cianoacetato de metilo en forma de un polvo de color pardo pálido.

50 3,15 del polvo así obtenido fueron disueltos en 100 ml de etanol, y fueron añadidos a la solución resultante 1,58 g (14,2 mmoles) de 4-fluoroanilina y 12 gotas de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla fue entonces calentada bajo reflujo por espacio de 3 días. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción fue concentrada por evaporación bajo presión reducida, fue añadido cloruro de metileno al residuo, y los insolubles fueron luego separados por filtración. El filtrado fue concentrado mediante evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 1, para así obtener 2,10 g (rendimiento del 46%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,68 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60 7,26 - 7,11 (6H, multiplete);

6,76 (1H, singulete);

5,15 (2H, singulete ancho)

65 3,85 (3H, singulete);

3,01 (3H, singulete).

ES 2 296 303 T3

46(III) 1-(4-Fluorofenil)-4-metoxycarbonil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

2,00 g (5,2 mmoles) de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-4-metoxycarbonil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [(preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II))] fueron disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, y fueron
5 añadidos a la solución resultante a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno 6,38 g (61,8 mmoles) de nitrito de t-butilo. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 30 minutos, después de lo cual fue calentada bajo reflujo por espacio de 2 horas. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida y el residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 2 : 3, para así obtener 1,30 g (rendimiento del 68%) del
10 compuesto del título en forma de un polvo amarillo que se fundía a 144 - 146°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,95 (2H, doblete, J = 9 Hz);
15 7,56 (1H, doblete, J = 2 Hz);
7,27 (1H, doblete, J = 9 Hz);
20 7,21 - 7,06 (4H, multiplete);
6,96 (1H, doblete, J = 2 Hz);
3,87 (3H, singulete);
25 3,05 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 373 [M⁺].

46(IV) 1-(4-Fluorofenil)-4-hidroximetil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

0,15 g (4,0 mmoles) de hidruro de litio y aluminio fueron puestos en suspensión en 25 ml de éter dietílico, y una solución de 0,98 g (2,6 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-4-metoxycarbonil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (III)] en 20 ml de cloruro de metilo fue añadida gota a gota a la suspensión mientras la misma era calentada bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada bajo reflujo por
35 espacio de 1 hora, y luego fueron añadidos a la mezcla 0,15 ml de agua, 0,15 ml de una solución acuosa al 15% en peso/volumen de hidróxido sódico y 0,45 ml de agua, en ese orden. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 30 minutos. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla fue deshidratada mediante adición de sulfato magnésico anhidro, y fue filtrada a través de un adyuvante de filtración de Celite (marca de fábrica). El disolvente fue entonces retirado del filtrado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una
40 columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 2 : 1, para así obtener 0,69 g (rendimiento del 76%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 88 - 90°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

45 7,77 (2H, doblete, J = 9 Hz);
7,26 (2H, doblete, J = 9 Hz);
50 7,28 - 7,05 (4H, multiplete);
6,97 (1H, doblete, J = 2 Hz);
6,60 (1H, doblete, J = 2 Hz);
55 4,65 (2H, doblete, J = 5 Hz);
3,04 (2H, singulete).

60 Ejemplo 47

1-(4-Fluorofenil)-4-hidroximetil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-62)

65 1-(4-Fluorofenil)-4-metoxycarbonil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43(III)] fue reducido de la misma manera como se describe en el Ejemplo 46(IV), para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 84%) que se fundía a 140 - 142°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,69 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,20 - 7,12 (6H, multiplete);

6,58 (1H, singulete);

4,63 (2H, doblete, J = 5 Hz);

3,01 (3H, singulete);

2,13 (3H, singulete).

Espectro de masas (FAB) m/z: 360 [(M+H)⁺].

Ejemplo 48

5-Difluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-13)

48(I) 1-(4-Fluorofenil)-5-formil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

1,67 g (5,3 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 33) fueron disueltos en 30 ml de dimetilformamida, fueron añadidos a la solución resultante 0,50 ml (5,3 mmoles) de oxícloruro de fósforo, y la mezcla fue entonces agitada a 60°C por espacio de 2 horas. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción fue añadida gradualmente a agua con hielo y el pH de la mezcla fue ajustado a un valor de 8 - 9 mediante la adición de carbonato sódico. La mezcla fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro, después de lo cual el disolvente fue retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 5 : 1, para así obtener 0,90 g (rendimiento del 50%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 135 - 137°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9,55 (1H, singulete);

7,80 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,32 - 7,19 (5H, multiplete);

7,16 - 7,08 (2H, multiplete);

6,64 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,04 (3H, singulete).

48(II) 5-Difluorometil-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

0,50 g (1,5 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-5-formil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] fueron disueltos en 3 ml de diglima anhidra, y fueron añadidos a la solución resultante 0,17 ml (2,9 mmoles) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla fue entonces agitada a 100°C por espacio de 6 horas. Al final de este periodo de tiempo fue añadida agua a la solución de reacción, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 7 : 3, para así obtener 0,12 g (rendimiento del 23%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo que se fundía a 111 - 112°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,76 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 - 7,21 (5H, multiplete);

7,15 - 7,08 (2H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

6,71 - 6,69 (1H, multiplete);

6,56 - 6,54 (1H, multiplete);

5 6,42 (1H, triplete, J = 54 Hz);

3,03 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 365 [M⁺].

10

Ejemplo 49

1-(4-Fluorofenil)-4-difluorometil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

15

(Compuesto N° 1-29)

49(I) 1-(4-Fluorofenil)-4-formil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

20

0,58 g (1,7 mmoles) de 1-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito Ejemplo 46) fueron disueltos en 30 ml de cloruro de metileno, y fueron añadidos a la solución resultante 2,40 g de dióxido de manganeso. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 3 horas. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción fue filtrada usando un adyuvante de filtración de Celite (marca de fábrica) y el filtrado fue concentrado mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo resultante fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 2 : 3, para así obtener 0,52 g (rendimiento del 90%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 169 - 171°C.

25

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30

9,89 (1H, singulete);

7,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35

7,56 (1H, doblete, J = 2 Hz);

7,29 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,22 - 7,08 (4H, multiplete);

40

6,99 (1H, doblete, J = 2 Hz);

3,06 (3H, singulete).

45

49(II) 1-(4-Fluorofenil)-4-difluorometil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 48(II), pero usando 1-(4-fluorofenil)-4-formil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y trifluoruro de dietilaminoazufre como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 16%) que se fundía a 98 - 100°C.

50

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,80 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55

7,28 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,18 - 7,04 (5H, multiplete);

60

6,74 (1H, triplete, J = 57 Hz);

6,69 (1H, singulete);

3,05 (3H, singulete).

65

ES 2 296 303 T3

Ejemplo 50

1-(4-Fluorofenil)-4-difluorometil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-30)

50(I) *1-(4-Fluorofenil)-4-formil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 49(I), pero usando 1-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 47) y dióxido de manganeso como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 98%) que se fundía a 167 - 169°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 9,99 (1H, singulete);
7,75 (2H, doblete, J = 9 Hz);
20 7,24 - 7,16 (6H, multiplete);
6,94 (1H, singulete);
3,03 (3H, singulete);
25 2,42 (3H, singulete).

Espectro de masas (FAB) m/z: 358 [(M+H)⁺].

30 50(II) *1-(4-Fluorofenil)-4-difluorometil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 48(II), pero usando 1-(4-fluorofenil)-4-formil-5-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y trifluoruro de dietilaminoazufre como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 70%) que se fundía a 136 - 138°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

40 7,72(2H, doblete, J = 9 Hz);
7,22 - 7,08 (6H, multiplete);
6,73 (1H, triplete, J = 56 Hz);
45 6,66 (1H, singulete);
3,02 (3H, singulete);
2,18 (3H, singulete).

50 Espectro de masas (EI) m/z: 379 [M⁺].

Ejemplo 51

55 *2-(4-Fluorofenil)-4-fenil-1-(4-sulfamoylfenil)pirrol*

(Compuesto N° 2-69)

60 51(I) *3-(4-Fluorobenzoil)-2-fenilpropionaldehído*

Una solución al 45% volumétrico/en peso de fenilacetoaldehído en ftalato de dietilo que contenía 25,00 g (94 mmoles) de fenilacetoaldehído fue disuelta en 50 ml de tolueno, y fueron añadidos a la solución resultante 7,96 g (94 mmoles) de piperidina. La mezcla fue entonces calentada bajo reflujo, mientras se retiraba el agua producida, hasta que cesó la producción de agua (en aproximadamente 1 hora). Al final de este periodo de tiempo, el disolvente fue retirado mediante destilación bajo presión reducida, para así obtener 31,78 g de una mezcla de β -piperidinoestireno y ftalato de dietilo en forma de una sustancia oleosa roja.

ES 2 296 303 T3

4,68 g de la mezcla de β -piperidinoestireno y ftalato de dietilo fueron disueltos en 70 ml de tetrahidrofurano anhidro, y fueron añadidos a la solución resultante 1,01 g (10 mmoles) de trietilamina. 2,60 g (12 mmoles) de bromuro de 4-fluorofenacilo fueron entonces añadidos a la mezcla resultante, la cual fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 3 horas. Al final de este periodo de tiempo, fueron añadidos a la mezcla de reacción 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 1 hora adicional. La mezcla fue entonces sometida a extracción con éter dietílico. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida y el residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 95 : 5, para así obtener 0,50 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa ligeramente amarilla.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

9,80 (1H, singulete);

8,03 - 7,98 (2H, multiplete);

7,42 - 7,25 (5H, multiplete);

7,16 - 7,10 (2H, multiplete).

Espectro de masas (FAB) m/z: 257[(M+H)⁺].

51(II) 2-(4-Fluorofenil)-4-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

0,32 g (1,25 mmoles) de 3-(4-fluorobenzoyl)-2-fenilpropionaldehído [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y 0,26 g (1,5 mmoles) de 4-sulfamoilanilina fueron disueltos en 20 ml de ácido acético, y la mezcla fue calentada bajo reflujo por espacio de 4 horas. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida y fue añadida agua al residuo, que fue entonces sometido a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato sódico anhidro. El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 3 : 2, para así obtener 0,35 g (rendimiento del 60%) del compuesto del título en forma de un polvo ligeramente amarillo que se fundía a 192 - 194°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,91(2H, doblete, J = 9 Hz);

7,58(2H, doblete, J = 7 Hz);

7,39 - 7,22 (6H, multiplete);

7,18 - 7,12 (2H, multiplete);

6,99 (2H, triplete, J = 9 Hz);

6,73 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,84 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 392 [M⁺].

Ejemplo 52

2-(4-Metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-74)

52(I) N-(4-Metoxibencilideno)-4-sulfamoilanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metoxibenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 95%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

ES 2 296 303 T3

8,35 (1H, singulete);

7,94 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5 7,86 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,00 (2H, doblete, J = 9 Hz);

10

5,98 (2H, singulete);

3,90 (3H, singulete).

15 52(II) α -(4-Metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(4-metoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 98%).

20

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,74 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25 7,51 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,97 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30

6,60 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,41 (2H, singulete);

35 5,54 (1H, doblete, J = 8 Hz);

3,84 (3H, singulete).

40 52(III) 2-(4-Metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 6%) que se fundía 163 -166°C.

45

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50 7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,03 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,79 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55

6,73 (1H, singulete);

6,23 (1H, singulete);

60 4,78 (2H, singulete);

3,79 (3H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

65

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

Ejemplo 53

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-59)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3,4-dimetoxianilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 124 - 126°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo amarillo) en la primera etapa fue de un 96%, el de la segunda etapa (cristales prismáticos de color pardo) fue de un 48%, y el de la tercera etapa fue de un 15%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 7,75 (2H, doblete, J = 7 Hz);

7,30 (2H, doblete, J = 7 Hz);

20 6,98 (1H, multiplete);

6,84 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,74 - 6,70 (2H, multiplete);

25 6,57 (1H, multiplete);

6,39 - 6,37 (1H, multiplete);

3,92 (3H, singulete);

30 3,74 (3H, singulete);

3,03 (3H, singulete).

35 Espectro de masas (EI) m/z: 357 [M⁺].

Ejemplo 54

40 *1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-47)

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando 3-fluoro-4-metoxianilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 116 - 118°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 94%, el de la segunda etapa (polvo blanco) fue de un 87%, y el de la tercera etapa fue de un 16%.

50 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,77 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55 7,29 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,00 - 6,84 (4H, multiplete);

6,56 - 6,55 (1H, multiplete);

60 6,39 - 6,37 (1H, multiplete);

3,92 (3H, singulete);

3,05 (3H, singulete).

65 Espectro de masas (EI) m/z: 345 [M⁺].

Ejemplo 55

1-Fenil-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-1)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 1(I), 1(II) y 1(III), pero usando anilina como material de partida en lugar de 4-metoxianilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales prismáticos blancos que se fundían a 140 - 142°C. El rendimiento de la producción del compuesto (polvo de color amarillo pálido) en la primera etapa fue de un 76%, el de la segunda etapa (polvo de color amarillo pálido) fue de un 95%, y el de la tercera etapa fue de un 16%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 7,74 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,40 - 7,33 (3H, multiplete);
 20 7,27 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,18 - 7,15 (2H, multiplete);
 7,00 (1H, multiplete);
 25 6,59 - 6,58 (1H, multiplete);
 6,41 - 6,39 (1H, multiplete);
 30 3,03 (3H, singulete);

Ejemplo 56

4-Metil-1-(3,4-dimetilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

35 (Compuesto N° 1-56)

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 8, pero usando metacroleína en lugar de acroleína en la tercera etapa, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 58%) que se fundía a 126 - 128°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

45 7,72 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,27 - 7,24 (2H, multiplete);
 7,08 - 7,05 (1H, multiplete);
 50 6,96 (1H, singulete);
 6,83 - 6,79 (1H, multiplete);
 55 6,74 (1H, singulete);
 6,41 (1H, singulete);
 3,03 (3H, singulete);
 60 2,27 (3H, singulete);
 2,23 (3H, singulete);
 2,18 (3H, singulete).

65 Espectro de masas (EI) m/z: 339 [M⁺].

Ejemplo 57

1-(4-Metilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-99)

57(I) *N*-(4-Sulfamoilbencilideno)-4-metilanilina

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-metilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 82%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

15 8,56 (1H, singulete);

8,01 (4H, singulete);

20 7,27 - 7,12 (6H, multiplete);

2,38 (3H, singulete).

57(II) α -(4-Metilanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-sulfamoilbencilideno)-4-metilanilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 60%).

30 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,99 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);35 7,75 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);7,03 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);

6,89 (2H, singulete);

40 6,69 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);

5,70 - 5,55 (2H, multiplete);

45 2,23 (3H, singulete).

57(III) *1-(4-Metilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metilanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito anteriormente en el paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 28%) que se fundía a 131 - 134°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

55 7,73 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);7,24 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);60 7,16 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);7,04 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);

6,96 (1H, triplete);

65 6,55 (1H, doblete de dobletes, $J = 3$ y 2 Hz);

6,38 (1H, triplete);

4,74 (2H, singulete);

2,38 (3H, singulete).

5 Espectro de masas (EI) m/z: 312[M⁺].

Ejemplo 58

10 *4-Metil-1-(4-metilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-100)

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 42%) que se fundía a 144 - 147°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,71 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,14 (2H, doblete, J = 8 Hz);

25 7,01 (2H, doblete, J = 8 Hz);

6,74 (1H, singulete);

30 6,39 (1H, singulete);

4,71 (2H, singulete);

2,37 (3H, singulete);

35 2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 326[M⁺].

40 Ejemplo 59

1-(4-Clorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-96)

45 59(I) *4-Cloro-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-cloroanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 72%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

55 8,52 (1H, singulete);

8,02 (4H, singulete);

7,38 (2H, doblete, J = 9 Hz);

60 7,20 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,87 (2H, singulete).

59(II) *α-(4-Cloroanilino)-α-(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo*

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-cloro-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 93%).

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,99 (2H, doblete, J = 8 Hz);

5 7,74 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,14 (2H, doblete, J = 8 Hz);

10 7,12 (2H, singulete);

6,74 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,52 (1H, doblete, J = 9 Hz);

15 5,69 (1H, doblete, J = 9 Hz);

59(III) *1-(4-Clorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-cloroanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 38%) que se fundía 179 - 181°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

25 7,77 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,34 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30 7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,10 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35 6,96 (1H, triplete, J = 2 Hz);

6,56 (1H, doblete de dobletes, J = 3 y 2 Hz);

6,40 (1H, triplete, J = 3 Hz);

40 4,78 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 332 [M⁺].

45 Ejemplo 60

1-(4-Clorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-97)

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 59(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 53%) que se fundía a 171 - 173°C.

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,75 (2H, doblete, J = 8 Hz);

60 7,31 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,21 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,06 (2H, doblete, J = 8 Hz);

65 6,74 (1H, singulete);

6,41 (1H, singulete);

4,80 (2H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

5 Espectro de masas (EI) m/z: 346 [M⁺].

Ejemplo 61

10 *1-(4-Metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-85)

15 61(I) *4-Metoxi-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-metoxianilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 85%).

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,74 (1H, singulete);

8,09 (2H, doblete, J = 8 Hz);

25 7,95 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,48 (2H, singulete);

30 7,37 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,01 (2H, doblete, J = 9 Hz);

3,80 (3H, singulete).

35 61(II) α -(4-Metoxianilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-metoxi-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito anteriormente en el paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 68%).

40 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,91 (2H, doblete, J = 8 Hz);

45 7,76 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,43 (2H, singulete);

50 6,80 (4H, multiplete);

6,40 (1H, doblete, J = 10 Hz);

6,03 (1H, doblete, J = 10 Hz);

55 3,67 (3H, singulete).

61(III) *1-(4-Metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metoxianilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y acroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 9%) que se fundía a 112 - 114°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

65 7,78 - 7,68 (2H, multiplete);

7,26 - 6,85 (7H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

6,53 - 6,51 (1H, multiplete);

6,37 - 6,35 (1H, multiplete);

5 5,07 (2H, singulete);

3,81 (3H, singulete).

10 Espectro de masas (EI) m/z: 328 [M⁺].

Ejemplo 62

15 *1-(4-Metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 1-86)

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 35%) que se fundía a 63 - 64°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 7,69 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,18 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,05 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30 6,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,72 (1H, singulete);

35 6,38 (1H, singulete);

5,04 (2H, singulete);

3,80 (3H, singulete);

40 2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

45 Ejemplo 63

4-Butil-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-87)

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(III), pero usando 2-butilacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 85%) que se fundía a 115 - 117°C.

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,70 (2H, doblete, J = 8 Hz);

60 7,26 - 7,19 (2H, multiplete);

7,08 - 7,05 (2H, multiplete);

6,88 - 6,87 (2H, multiplete);

65 6,72 (1H, singulete);

6,41 - 6,40 (1H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

4,89 (2H, singulete);

3,82 (3H, singulete);

5 2,53 (2H, triplete, $J = 8$ Hz);

1,68 - 1,57 (2H, multiplete);

1,49 - 1,36 (2H, multiplete);

10 0,95 (3H, triplete, $J = 7$ Hz).

Espectro de masas (EI) m/z : 384 $[M^+]$.

15 Ejemplo 64

4-Etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

20 (Compuesto N° 2-75)

64(I) *1-(N,N-Diisopropilamino)-1-buteno*

25 6,25 ml (69,3 mmoles) de butiraldehído y 19,44 ml (139 mmoles) de diisopropilamina fueron disueltos en 30 ml de benceno, y la mezcla fue calentada bajo reflujo mientras se retiraba el agua producida, hasta que cesó la producción de agua (en unas 15 horas). El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo fue destilado bajo presión atmosférica. Fueron recogidas las fracciones del destilado que tenían un punto de ebullición de 140 a 160°C, para así obtener 6,95 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (rendimiento de 65%).

30 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

5,94 (1H, doblete, $J = 14$ Hz);

35 4,05 (1H, doblete de tripletes, $J = 14$ y 7 Hz);

3,50 - 3,34 (2H, multiplete);

2,01 - 1,88 (2H, multiplete);

40 1,03 (6H, doblete, $J = 7$ Hz);

0,91 (3H, doblete, $J = 7$ Hz).

45 64(II) *2-(4-Metoxifenacil)butiraldehído*

1,00 g (6,4 mmoles) de 1-(N,N-diisopropilamino)-1-buteno [preparado como se ha descrito en el anterior paso (I)] fue disuelto en 10 ml de benceno, y 0,98 g (4,3 mmoles) de bromuro de 4-metoxifenacilo fueron añadidos gota a gota a la solución resultante mientras se efectuaba agitación y enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción fue agitada mientras se efectuaba enfriamiento con hielo por espacio de 15 minutos, y luego a temperatura ambiente por espacio de 48 horas. Al final de este periodo de tiempo, fueron añadidos a la mezcla 9 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N, y la mezcla fue agitada por espacio de 15 minutos. La mezcla fue luego neutralizada, mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado, y sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, después de lo cual el disolvente fue retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 4 : 1, para así obtener 0,47 g (rendimiento del 49%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

60 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

9,83 (1H, singulete);

7,96 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

65 6,94 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

3,88 (3H, singulete);

3,49 - 3,33 (1H, multiplete);

3,09 - 2,93 (1H, multiplete);

5 1,92 - 1,74 (1H, multiplete);

1,70 - 1,54 (1H, multiplete);

1,01 (3H, triplete, $J = 7$ Hz).

10 64(III) *4-Etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

0,47 g (2,1 mmoles) de 2-(4-metoxifenil)butiraldehído [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y 0,44 g (2,5 mmoles) de 4-sulfamoilfenilamina fueron disueltos en 5 ml de ácido acético, y la solución resultante fue calentada bajo reflujo por espacio de 2 horas. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente, fue añadido amoníaco acuoso concentrado para ajustar su pH a un valor de 8,0, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua, secado con sulfato magnésico anhidro y luego concentrado por evaporación bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 3 : 2, para así obtener 0,57 g (rendimiento del 76%) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido que se fundía a 154 - 156°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25 7,84 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,24 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,04 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

30 6,79 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,74 (1H, singulete);

6,27 (2H, singulete);

35 4,78 (2H, singulete);

3,79 (3H, singulete);

40 2,57 (2H, cuartete, $J = 8$ Hz);

1,26 (3H, triplete, $J = 8$ Hz).

Ejemplo 65

45 2-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-85)

50 65(I) *1-(N,N-Diisobutilamino)-1-propeno*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 64(I), pero usando propionaldehído y diisobutilamina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de una sustancia oleosa incolora (rendimiento del 29%) que hervía a 63 - 66°C/10 mm Hg

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

5,89 (1H, doblete, $J = 14$ Hz);

60 3,92 - 3,79 (1H, multiplete);

2,66 (2H, doblete, $J = 7$ Hz);

1,92 - 1,74 (2H, multiplete);

65 1,54 (3H, doblete, $J = 7$ Hz);

0,80 (12H, doblete, $J = 7$ Hz).

ES 2 296 303 T3

65(II) 2-(4-Clorofenacil)propionaldehído

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 64(II), pero usando 1-(N,N-diisobutilamino)-1-propeno [preparado como se ha descrito en el anterior paso (I)] y bromuro de 4-clorofenacilo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de una sustancia oleosa de color pardo pálido (rendimiento del 39%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 9,79 (1H, singulete);

7,92 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,45 (2H, doblete, J = 9 Hz);

15 3,47 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 7 Hz);

3,22 - 3,04 (1H, multiplete);

20 2,95 (1H, doblete de dobletes, J = 18 y 7 Hz);

1,25 (3H, doblete, J = 7 Hz).

65(III) 2-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 64(III), pero usando 2-(4-clorofenacil)propionaldehído [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 35%) que se fundía a 196 - 198°C.

30 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,36 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35 7,22 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,03 (2H, doblete, J = 9 Hz);

40 6,75 (1H, singulete);

6,30 (1H, singulete);

4,80 (2H, singulete);

45 2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

50 Ejemplo 66

4-Metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-82)

55 66(I) N-(4-Metiltiobencilideno)-4-sulfamoilanilina

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metiltiobenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 88%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,46 (1H, singulete);

65 7,90 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,84 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,33 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 8 Hz);

5 7,15 (2H, singulete ancho);

2,55 (3H, singulete).

66(II) α -(4-Metiltiofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(4-metiltiobencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 100%).

15 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,66 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,52 (2H, doblete, J = 8 Hz);

20 7,31 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,25 - 7,13 (1H, multiplete);

6,90 (2H, singulete ancho);

25 6,86 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,89 - 5,83 (1H, multiplete);

30 2,50 (3H, singulete).

66(III) 4-Metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metiltiofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de cristales escamosos de color pardo pálido (rendimiento del 31%) que se fundían 172 - 173°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

40 7,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,24 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,12 (2H, doblete, J = 9 Hz);

45 7,02 (2H, doblete, J = 8 Hz);

6,74 (1H, doblete, J = 2 Hz);

50 6,29 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,82 (2H, singulete ancho);

2,47 (3H, singulete).

55 Espectro de masas (EI) m/z: 358 [M⁺].

Ejemplo 67

60 2-(4-Etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-78)

67(I) N-(4-Etoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-etoxibenzaldehído y 4-sulfamoilanolina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 76%).

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,38 (1H, singulete);

7,88 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,85 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,24 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,98 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

4,12 (2H, cuartete, $J = 7$ Hz);

1,45 (3H, triplete, $J = 7$ Hz).

67(II) α -(4-Etoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N -(4-etoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 88%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,65 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);

7,48 (2H, doblete, $J = 8$ Hz);

7,20 - 7,03 (1H, multiplete);

6,99 - 6,80 (6H, multiplete);

5,88 - 5,76 (1H, multiplete);

4,04 (2H, cuartete, $J = 7$ Hz);

1,38 (3H, triplete, $J = 7$ Hz).

67(III) 2-(4-Etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-etoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo (rendimiento del 3%) que se fundía 135-139°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,22 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,02 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,77 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,72 (1H, singulete ancho);

6,23 (1H, doblete, $J = 2$ Hz);

4,79 (2H, singulete ancho);

4,03 (2H, cuartete, $J = 7$ Hz);

2,17 (3H, singulete);

1,41 (3H, triplete, $J = 7$ Hz).

Espectro de masas (EI) m/z : 356 $[M^+]$.

Ejemplo 68

4-Metil-2-(4-propoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 2-80)

68(I) *N-(4-Propoxibencilideno)-4-sulfamoiloanilina*

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-propoxibenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 84%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

15 8,38 (1H, singulete);
 7,92 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 20 7,23 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 6,99 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 25 6,81 (2H, singulete ancho);
 4,01 (2H, triplete, J = 6 Hz);
 1,91 - 1,78 (2H, multiplete);
 30 1,07 (3H, triplete, J = 7 Hz).

68(II) *α -(4-Propoxifenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-propoxibencilideno)-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 80%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

40 7,68 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,51 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 45 7,20 - 7,14 (1H, doblete ancho, J = 8 Hz);
 6,98 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 6,92 (2H, singulete ancho);
 50 6,88 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 5,83 - 5,80 (1H, doblete ancho, J = 8 Hz);
 55 3,96 (2H, triplete, J = 6 Hz);
 1,87 - 1,74 (2H, multiplete);
 1,04 (3H, triplete, J = 7 Hz).

60 68(III) *4-Metil-2-(4-propoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando *α -(4-propoxifenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo* [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 5%) que se fundía 142 -145°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5 7,02 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,78 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,72 (1H, doblete, J = 2 Hz);

10 6,23 (1H, doblete, J = 2 Hz);

5,86 (2H, singulete ancho);

15 3,90 (2H, triplete, J = 7 Hz);

1,89 - 1,84 (2H, multiplete);

20 1,03 (3H, triplete, J = 7 Hz);

Espectro de masas (EI) m/z: 370 [M⁺].

Ejemplo 69

25 *4-Metil-2-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

(Compuesto N° 2-109)

30 69(I) *N-(4-Metoxi-3-metilbencilideno)-4-sulfamoilanilina*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-metoxi-3-metilbenzaldehído y 4-sulfamoilnilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 92%).

35 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,85 y 8,31 (total: 1H, cada singulete);

40 7,93 (1H, doblete, J = 8 Hz);

7,77 - 7,65 (2H, multiplete);

7,26 - 7,23 (2H, multiplete);

45 6,91 - 6,86 (1H, multiplete);

6,71 - 6,88 (2H, multiplete);

50 4,77 y 4,14 (total: 1H, cada singulete);

3,92 (3H, singulete);

2,28 y 2,21 (total: 3H, cada singulete).

55 69(II) *α-(4-Metoxi-3-metilfenil)-α-(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(4-metoxi-3-metilbencilideno)-4-sulfamoilnilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 63%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,62 (2H, doblete, J = 8 Hz);

65 7,39 - 7,34 (2H, multiplete);

7,26 (1H, doblete, J = 9 Hz);

ES 2 296 303 T3

7,04 - 7,02 (3H, multiplete);

6,90 (2H, doblete, J = 8 Hz);

5 5,97 (1H, doblete, J = 9 Hz);

3,81 (3H, singulete);

3,33 (3H, singulete).

10

69(III) 4-Metil-2-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metoxi-3-metilfenil)- α -(4-sulfamoilfenil)acetoniitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 39%) que se fundía a 149 - 151°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 - 7,20 (2H, multiplete);

25 6,99 (1H, singulete);

6,81 - 6,65 (3H, multiplete);

6,22 (1H, singulete);

30 4,90 (2H, singulete);

3,79 (3H, singulete);

35 2,17 (3H, singulete);

2,14 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 332 [M⁺].

40

Ejemplo 70

2-(3,4-Diclorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

45 (Compuesto N° 2-124)

70(I) N-(3,4-Diclorobencilideno)-4-sulfamoilanilina

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3,4-diclorobenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 52%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

55 7,49 (1H, singulete);

8,09 (1H, doblete, J = 2 Hz);

7,94 (1H, doblete, J = 9 Hz);

60

7,82 (1H, doblete de dobletes, J = 2 y 8 Hz);

7,63 (1H, doblete, J = 8 Hz);

65 7,30 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,10 (2H, singulete ancho).

ES 2 296 303 T3

70(II) α -(3,4-Diclorofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetónitrilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(3,4-diclorobencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 91%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,76 (1H, doblete, J = 2 Hz);

10 7,70 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,60 (1H, doblete, J = 8 Hz);

15 7,53 (1H, doblete de dobletes, J = 2 y 8 Hz);

7,24 (1H, doblete ancho, J = 9 Hz);

20 6,84 (2H, singulete ancho);

6,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

5,92 (1H, doblete ancho, J = 9 Hz).

25 70(III) 2-(3,4-Diclorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3,4-diclorofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetónitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 33%) que se fundía a 136 - 138°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 7,89 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,30 (1H, doblete, J = 3 Hz);

7,29 (1H, doblete, J = 9 Hz);

40 7,24 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,79 (1H, doblete de dobletes, J = 2 y 9 Hz);

6,76 (1H, doblete, J = 2 Hz);

45 6,34 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,83 (2H, singulete ancho);

50 2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 380 [M⁺].

55 Ejemplo 71

2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-106)

60 71(I) N-(3-Fluoro-4-metoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído y 4-sulfamoilanolina como materiales de partida, el compuesto de título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 57%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

ES 2 296 303 T3

8,40 (1H, singulete);
 7,92 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 5 7,74 (1H, doblete de dobletes, J = 2 y 9 Hz);
 7,62 (1H, doblete, J = 9 Hz);
 7,25 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 10 7,12 (1H, triplete, J = 8 Hz);
 7,02 (2H, singulete ancho);
 15 3,97 (3H, singulete).

71(II) α -(3-Fluoro-4-metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(3-fluoro-4-metoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 98%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

25 7,69 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,37 - 7,33 (2H, multiplete);
 7,13 - 7,05 (1H, singulete ancho);
 30 7,12 (1H, triplete, J = 9 Hz);
 6,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 35 6,79 (2H, singulete ancho);
 5,77 - 5,73 (1H, multiplete);
 3,91 (3H, singulete).

71(III) 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfanil)pirrol

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3-fluoro-4-metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 28%) que se fundía a 170 - 173°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

50 7,86 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 6,90 - 6,81 (3H, multiplete);
 55 6,79 (1H, doblete, J = 2 Hz);
 6,74 (1H, doblete, J = 2 Hz);
 60 4,82 (2H, singulete ancho);
 3,87 (3H, singulete);
 2,17 (3H, singulete).

65 Espectro de masas (EI) m/z: 360 [M+]

ES 2 296 303 T3

Ejemplo 72

2-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 2-115)

72(I) N-(2,4-Difluorobencilideno)-4-sulfamoilanilina

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 2,4-difluorobenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 52%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 8,67 (1H, singulete);
8,20 (1H, doblete de tripletes, J = 7 y 9 Hz);
7,97 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);
20 7,28 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);
7,05 - 6,98 (1H, multiplete);
25 6,95 - 6,87 (1H, multiplete);
4,88 (2H, singulete ancho).

72(II) α-(2,4-Difluorofenil)-α-(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(2,4-difluorobencilideno)-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 88%).

35 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,76 (2H, doblete, J = 9 Hz);
7,71 - 7,65 (1H, multiplete);
40 7,05 - 6,92 (2H, multiplete);
6,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);
45 6,79 (1H, multiplete);
6,37 (2H, singulete ancho);
5,73 (1H, doblete, J = 9 Hz).

72(III) 2-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

55 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α-(2,4-difluorofenil)-α-(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 32%) que se fundía a 170 - 172°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

60 7,84 (2H, doblete, J = 9 Hz);
7,20 (2H, doblete, J = 9 Hz);
7,21 - 7,13 (1H, multiplete);
65 6,87 - 6,67 (2H, multiplete);
6,80 (1H, singulete ancho);

ES 2 296 303 T3

6,31 (1H, singulete ancho);

4,85 (2H, singulete ancho);

5 2,19 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 348 [M⁺].

10 Ejemplo 73

2-(4-Metoxifenil)-3-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-76)

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 52(III), pero usando crotonaldehído en lugar de metacroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amorfo pardo (rendimiento del 21%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20

7,79 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,16 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25

7,01 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,88 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

30

6,28 (1H, doblete, J = 3 Hz);

4,86 (2H, singulete);

35

3,80 (3H, singulete);

2,14 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

40

Ejemplo 74

2-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

45

(Compuesto N° 2-112)

74(I) N-(3,4-Difluorobencilideno)-4-sulfamoilanilina

50

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3,4-difluorobenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 67%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

55

8,40 (1H, singulete);

7,96 (2H, doblete de dobletes, J = 7 y 2 Hz);

60

7,89 - 7,81 (1H, multiplete);

7,67 - 7,62 (1H, multiplete);

7,37 - 7,24 (1H, multiplete);

65

7,25 (2H, doblete de dobletes, J = 7 y 2 Hz);

6,71 (2H, singulete ancho).

ES 2 296 303 T3

74(II) α -(3,4-Difluorofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(3,4-difluorobencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 92%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,76 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,52 - 7,24 (3H, multiplete);

6,82 - 6,79 (3H, multiplete);

6,28 (2H, singulete ancho);

5,64 (1H, doblete, J = 8 Hz).

74(III) 2-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3,4-difluorofenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 51%) que se fundía a 177 - 179°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,88 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);

7,23 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);

7,08 - 6,89 (2H, multiplete);

6,81 - 6,76 (1H, multiplete);

6,74 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,29 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,99 (2H, singulete ancho);

2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 348 [M⁺].

Ejemplo 75

1-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-122)

75(I) 2,4-Difluoro-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 2,4-difluoroanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 47%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,79 (1H, singulete);

8,12 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,97 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,58 - 7,34 (4H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

7,21 - 7,13 (1H, multiplete).

75(II) α -(2,4-Difluoroanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 2,4-difluoro-N-(4-sulfamoilben-
cilideno)anilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de
partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 100%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

10

7,91 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,76 (2H, doblete, J = 8 Hz);

15

7,44 (2H, singulete);

7,25 - 7,17 (1H, multiplete);

6,97 - 6,94 (2H, multiplete);

20

6,73 (1H, doblete, J = 10 Hz);

6,17 (1H, doblete, J = 10 Hz).

25

75(III) 1-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(2,4-difluoroanilino)- α -(4-
sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de
partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 63%) que se fundía 140
-141°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35

7,75 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,23 - 7,16 (3H, multiplete);

6,94 - 6,88 (2H, multiplete);

40

6,69 (1H, singulete);

6,43 (1H, singulete);

4,99 (2H, singulete);

45

2,20 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 348 [M⁺].

50

Ejemplo 76

2-(4-Metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

55

(Compuesto N° 2-73)

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 52(III), pero usando acroleína en lugar de metacro-
leína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color pardo pálido (rendimiento del 10%) que se
fundía a 183 - 184°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,92 - 7,84 (2H, multiplete);

65

7,39 - 7,23 (2H, multiplete);

7,11 - 7,04 (2H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

6,95 - 6,93 (1H, multiplete);

6,82 - 6,78 (2H, multiplete);

5 6,39 (2H, multiplete);

4,84 (2H, singulete);

3,80 (3H, singulete).

10

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

Ejemplo 77

15

4-Metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-60)

20

77(I) N-Bencilideno-4-sulfamoilanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando benzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 91%).

25

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,45 (1H, singulete);

30

7,97 - 7,90 (2H, multiplete);

7,95 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,57 - 7,47 (3H, multiplete);

35

7,25 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,74 (3H, singulete ancho).

40

77(II) α -Fenil- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-bencilideno-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 96%).

45

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,78 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50

7,64 - 7,61 (2H, multiplete);

7,55 - 7,47 (3H, multiplete);

6,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

55

6,52 (1H, doblete ancho, J = 8 Hz);

6,24 (2H, doblete ancho);

60

5,66 (1H, doblete ancho, J = 8 Hz).

77(III) 4-Metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -fenil- α -(4-sulfamoilanilino) acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 47%) que se fundía a 165 - 168°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,84 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);

7,23 (2H, doblete de dobletes, J = 2 y 7 Hz);

7,28 - 7,20 (3H, multiplete);

7,12 - 7,09 (2H, multiplete);

6,75 (1H, doblete, J = 2 Hz);

6,31 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,88 (2H, singulete ancho);

2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 312 [M⁺].

Ejemplo 78

4-Metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-118)

78(I) *N*-(3,4-dimetilbencilideno)-4-sulfamoilanilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3,4-dimetilbenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 45%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,36 (1H, singulete);

7,92 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,69 (1H, doblete, J = 2 Hz);

7,59 (1H, doblete de dobletes, J = 1 y 7 Hz);

7,26 - 7,08 (1H, multiplete);

7,22 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,46 (2H, singulete ancho);

2,34 (6H, singulete).

78(II) α -(3,4-Dimetilfenil)- α -(4-sulfamoilanilino)acetonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando *N*-(3,4-dimetilbencilideno)-4-sulfamoilanilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 91%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,72 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,34 (1H, singulete);

7,30 (1H, doblete, J = 8 Hz);

7,20 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

ES 2 296 303 T3

6,74 - 6,70 (1H, multiplete ancho);

6,56 (2H, multiplete ancho);

5 5,54 (1H, doblete ancho, J = 8 Hz);

2,30 (3H, singulete);

2,29 (3H, singulete).

10

78(III) 4-Metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3,4-dimetilfenil)- α -(4-sulfamoilfenil)acetoneitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amorfo ligeramente pardo (rendimiento del 69%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,22 (2H, doblete, J = 9 Hz);

25 6,98 - 6,95 (2H, multiplete);

6,75 (1H, multiplete);

6,72 (1H, multiplete ancho);

30 6,25 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,84 (2H, singulete ancho);

35 2,23 (3H, singulete);

2,19 (3H, singulete);

2,17 (3H, singulete).

40 Espectro de masas (EI) m/z: 340 [M⁺].

Ejemplo 79

45 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-100)

50 79(I) N-(3-Cloro-4-metoxibencilideno)-4-sulfamoilfenilina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3-cloro-4-metoxibenzaldehído y 4-sulfamoilfenilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 72%).

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

8,37 (1H, singulete);

8,00 (1H, doblete, J = 2 Hz);

60

7,93 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,77 (1H, doblete de dobletes, J = 2 y 9 Hz);

65 7,24 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,09 (1H, doblete, J = 9 Hz);

6,90 (2H, doblete ancho, $J = 5$ Hz);

3,99 (3H, singulete).

5 79(II) α -(3-Cloro-4-metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(3-cloro-4-metoxibencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 64%).

10

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,76 - 7,46 (4H, multiplete);

15

7,02 (1H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,80 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

20

6,71 - 6,58 (1H, multiplete ancho);

6,44 - 6,27 (2H, multiplete ancho);

5,57 (1H, doblete ancho, $J = 8$ Hz);

25

3,94 (3H, singulete).

79(III) 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

30

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3-cloro-4-metoxifenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 37%) que se fundía 160-163°C.

35

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,86 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,23 (1H, doblete, $J = 2$ Hz);

40

7,23 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,84 (1H, doblete de dobletes, $J = 2$ y 9 Hz);

45

6,78 (1H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,73 (1H, multiplete ancho);

6,25 (1H, doblete, $J = 2$ Hz);

50

4,83 (2H, singulete ancho);

3,88 (3H, singulete);

55

2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z : 376 [M^+].

Ejemplo 80

60

2-(4-Metoxifenil)-4-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-22)

65

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 28(III), pero usando metacroleína en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco (rendimiento del 36%) que se fundía 159 - 161°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,85 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,27 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,03 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,79 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,74 (1H, singulete);

6,24 (1H, singulete);

3,80 (3H, singulete);

3,07 (3H, singulete);

2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (FAB) m/z: 341 [M⁺].

Ejemplo 81

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 2-150)

81(I) α -(4-Metoxifenacil)malonato de dietilo

3,50 g (21,8 mmoles) de malonato de dietilo fueron disueltos en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 2,70 ml (24,0 mmoles) de t-butoxido de potasio fueron añadidos a la solución resultante mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada por espacio de 1 hora. Al final de este periodo de tiempo, una solución de 5,00 g (21,8 mmoles) de bromuro de 4-metoxifenacilo en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro fue añadida lentamente gota a gota a la mezcla mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada mientras se efectuaba enfriamiento con hielo por espacio de 1 hora, y luego fue añadida una solución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 4, para así obtener 4,87 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa ligeramente amarilla (rendimiento del 73%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,97 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,94 (2H, doblete, J = 9 Hz);

4,25 (4H, cuartete de dobletes, J = 7 y 2 Hz);

4,04 (1H, triplete, J = 7 Hz);

3,88 (3H, singulete);

3,58 (2H, doblete, J = 7 Hz);

1,29 (6H, triplete, J = 7 Hz).

81(II) α -(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencil)- α -(4-metoxifenacil)malonato de dietilo

0,29 g (7,1 mmoles) de hidruro sódico (en forma de una dispersión al 60% en peso en aceite mineral) fueron añadidos a 50 ml de tetrahidrofurano anhidro mientras se efectuaba enfriamiento con hielo, y la mezcla fue entonces agitada por espacio de 10 minutos. Al final de este periodo de tiempo, una solución de 2,00 g (6,5 mmoles) de α -(4-metoxifenacil)malonato de dietilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (I)] en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro fue añadida lentamente gota a gota a la mezcla mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada por espacio de 30 minutos. Una solución de 1,72 g (7,1 mmoles) de cloruro de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilo en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y 0,97 g (6,5 mmoles) de yoduro sódico fueron entonces añadidos

ES 2 296 303 T3

a la mezcla, y la mezcla resultante fue calentada bajo reflujo por espacio de 2 horas. Al final de este periodo de tiempo, la mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente y fue entonces acidificada mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 3N y sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 4, para así obtener 2,45 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7,91 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);
- 6,91 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);
- 6,68 (1H, doblete, $J = 8$ Hz);
- 6,45 (1H, doblete de dobletes, $J = 8$ y 2 Hz);
- 6,36 (1H, doblete, $J = 2$ Hz);
- 4,31 - 4,22 (1H, multiplete);
- 4,24 (4H, cuartete, $J = 7$ Hz);
- 3,86 (3H, singulete);
- 3,77 (3H, singulete);
- 3,49 (2H, singulete);
- 3,44 (2H, singulete);
- 1,72 - 1,45 (8H, multiplete);
- 1,27 (6H, triplete, $J = 7$ Hz)

81(III) α -(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencil)- α -(4-metoxifenacil)acetato de etilo

2,43 g (4,7 mmoles) de α -(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)- α -(4-metoxifenacil)malonato de dietilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y 1,26 g (4,7 mmoles) de 18-corona-6 fueron disueltos en 50 ml de benceno, y fueron añadidos a la solución resultante 4,70 ml (4,7 mmoles) de una solución 1,1M de hidróxido potásico en etanol. La mezcla fue entonces agitada por espacio de 30 minutos, después de lo cual el etanol que estaba presente en la mezcla de reacción fue retirado mediante destilación bajo presión reducida. La solución de reacción restante fue calentada bajo reflujo por espacio de 14 horas, y luego la mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente. La mezcla fue entonces acidificada mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 3N, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluído con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 4, para así obtener 1,68 g del compuesto del título en forma de cristales ligeramente amarillos (rendimiento del 81%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 7,92 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);
- 6,90 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);
- 6,78 (1H, doblete, $J = 8$ Hz);
- 6,74 - 6,67 (2H, multiplete);
- 4,76 - 4,67 (1H, multiplete);
- 4,12 (2H, cuartete, $J = 7$ Hz);
- 3,86 (3H, singulete);
- 3,82 (3H, singulete);

3,39 - 3,22 (2H, multiplete);

3,07 - 2,92 (2H, multiplete);

5 2,83 - 2,72 (1H, multiplete);

1,97 - 1,53 (8H, multiplete);

1,19 (3H, triplete, J = 7 Hz).

10

81(IV) 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

200 mg (0,46 mmoles) de α -(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)- α -(4-metoxifenacil)acetato de etilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (III)] fueron disueltos en 10 ml de éter dietílico anhidro, y 20 mg (0,68 mmoles) de hidruro de litio y aluminio fueron añadidos a la solución resultante mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. La mezcla fue entonces agitada por espacio de 1 hora mientras se efectuaba enfriamiento con hielo. Al final de este periodo de tiempo, 30 μ l de agua, 30 μ l de una solución acuosa al 15% en peso/volumen de hidróxido sódico y 80 μ l de agua fueron añadidos a la mezcla en ese orden, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 10 minutos. Sulfato magnésico anhidro fue entonces añadido a la mezcla de reacción para deshidratarla, y la mezcla fue entonces filtrada usando un adyuvante de filtración de Celite (marca de fábrica). El filtrado fue entonces concentrado por evaporación bajo presión reducida, para así obtener 140 mg de un residuo.

Todo este residuo fue disuelto en 20 ml de cloruro de metileno, y 1,70 g (4,59 mmoles) de dicromato de piridinio fueron añadidos a la solución resultante, la cual fue entonces agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada usando un adyuvante de filtración de Celite (marca de fábrica), y el filtrado fue concentrado por evaporación bajo presión reducida, para así obtener un residuo. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 4 : 6, para así obtener 60 mg de α -(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)- α -(4-metoxifenacil)acetaldehído crudo en forma de una sustancia oleosa de color pardo pálido. Todo el producto así obtenido fue disuelto en 3 ml de ácido acético, y fueron añadidos a la solución resultante 26 mg (0,15 mmoles) de 4-sulfamoilanilina. La mezcla fue entonces calentada bajo reflujo por espacio de 1 hora, después de lo cual el ácido acético fue retirado mediante destilación bajo presión reducida. Fue añadida agua al residuo y la mezcla fue neutralizada con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, para así obtener un residuo. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción volumétrica de 1 : 2, para así obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 9%) que se fundía a 81 - 84°C.

40 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,82 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,20 (2H, doblete, J = 9 Hz);

45

7,02 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,87 - 6,72 (5H, multiplete);

50

6,63 (1H, singulete ancho);

6,24 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,84 (2H, singulete ancho);

55

4,80 - 4,70 (1H, multiplete);

3,83 (3H, singulete);

60

3,80 (2H, singulete);

3,78 (3H, singulete);

1,95 - 1,53 (8H, multiplete).

65

Ejemplo 84

4-Metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-94)

84(I) *4-Metiltio-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-metiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 95%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

15 8,76 (1H, singulete);
 8,10 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,95 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 20 7,50 (2H, singulete);
 7,33 (4H, multiplete);
 25 2,50 (3H, singulete).

84(II) *α -(4-Metiltioanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo*

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-metiltio-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 100%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

35 7,92 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,75 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 7,45 (2H, singulete);
 40 7,18 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 6,92 - 6,78 (3H, multiplete);
 45 6,15 (1H, doblete, J = 9 Hz);
 2,38 (3H, singulete).

84(III) *4-Metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(4-metiltioanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 33%) que se fundía a 194 -196°C.

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,54 (2H, doblete, J = 8 Hz);
 60 7,29 - 7,20 (6H, multiplete);
 7,10 (2H, doblete, J = 9 Hz);
 6,88 (1H, singulete);
 65 6,41 (1H, multiplete);
 2,48 (3H, singulete);

2,10 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 358 [M⁺].

5

Ejemplo 85

1-(4-Etiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

10 (Compuesto N° 1-154)

85(I) *4-Etiltio-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 4-etiltioanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 56%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

20 8,76 (1H, singulete);

8,10 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,95 (2H, doblete, J = 8 Hz);

25

7,50 (2H, singulete);

7,40 - 7,30 (4H, multiplete);

30

3,01 (2H, cuartete, J = 7 Hz);

1,27 - 1,22 (3H, multiplete);

85(II) *α-(4-Etiltioanilino)-α-(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo*

35

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-etiltio-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 100%).

40 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,91 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,54 (2H, doblete, J = 8 Hz);

45

7,44 (2H, singulete);

7,23 (2H, doblete, J = 8 Hz);

50

6,93 (1H, doblete, J = 9 Hz);

6,80 (2H, doblete, J = 8 Hz);

55

6,14 (1H, doblete, J = 9 Hz);

2,79 (1H, cuartete, J = 7 Hz);

1,14 (3H, triplete, J = 7 Hz).

60 85(III) *1-(4-Etiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando *α*-(4-etiltioanilino)-*α*-(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 69%) que se fundía a 139 - 141°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,65 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,34 - 7,31 (4H, multiplete);

5 7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,10 (2H, doblete, J = 8 Hz);

10 6,90 (1H, singulete);

6,42 - 6,41 (4H, multiplete);

2,99 (2H, cuartete, J = 7 Hz);

15 2,10 (3H, singulete);

1,24 (3H, triplete, J = 7 Hz).

Espectro de masas (EI) m/z: 372[M⁺].

20

Ejemplo 86

4-Metil-1-(3,4-dimetilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

25

(Compuesto N° 1-125)

86(I) *3,4-Dimetil-N-(4-sulfamoilbencilideno)anilina*

30

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y 3,4-dimetilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 60%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

35

8,94 (2H, doblete, J = 8 Hz);

8,72 (1H, singulete);

40

7,94 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,48 (2H, singulete);

45

7,21 - 7,06 (3H, multiplete);

2,27 (3H, singulete);

2,24 (3H, singulete).

50

86(II) *α-(3,4-Dimetilanilino)-α-(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo*

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando 3,4-dimetil-N-(4-sulfamilbencilideno)anilina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 100%).

55

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,91 (2H, doblete, J = 8 Hz);

60

7,53 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,44 (2H, singulete);

65

6,93 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,66 (1H, multiplete);

6,57 - 6,49 (3H, multiplete);

ES 2 296 303 T3

6,07 (1H, doblete, J = 10 Hz);

2,14 (3H, singulete);

5 2,10 (3H, singulete).

84(III) 4-Metil-1-(3,4-dimetilfenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3,4-dimetilanilino)- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento del 43%) que se fundía a 118 - 120°C.

15 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,82 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,19 (2H, doblete, J = 8 Hz);

20 7,05 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,97 (1H, singulete);

25 6,79 (1H, doblete, J = 8 Hz);

6,73 (1H, singulete);

6,38 (1H, singulete);

30 5,02 (2H, singulete);

2,25 (3H, singulete);

2,22 (3H, singulete);

35 2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 340 [M⁺].

40 Ejemplo 87

4-Metil-2-(3,5-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

45 (Compuesto N° 2-147)

87(I) N-(3,5-Dimetilbencilideno)-4-sulfamoilanilina

50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando 3,5-dimetilbenzaldehído y 4-sulfamoilanilina como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 59%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

55 8,55 (1H, singulete);

7,85 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,57 (2H, singulete)

60 7,37 (4H, doblete, J = 8 Hz);

7,22 (1H, singulete);

65 2,35 (6H, singulete).

ES 2 296 303 T3

87(II) α -(3,5-Dimetilfenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando N-(3,5-dimetilbencilideno)-4-sulfamoilanolina [preparada como se ha descrito en el anterior paso (I)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 90%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

10 7,61 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,29 (1H, doblete, J = 8 Hz);

7,16 (2H, singulete);

15 7,04 (3H, singulete);

6,89 (2H, doblete, J = 8 Hz);

20 6,00 (1H, doblete, J = 8 Hz);

2,30 (6H, singulete).

87(III) 4-Metil-2-(3,5-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando α -(3,5-dimetilfenil)- α -(4-sulfamoilanolino)acetonitrilo [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo ligeramente pardo (rendimiento del 28%) que se fundía a 163 - 166°C.

30 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35 7,23 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,85 (1H, singulete);

6,73 (3H, singulete);

40 6,27 (1H, doblete, J = 2 Hz);

4,85 (2H, singulete);

45 2,21 (6H, singulete);

2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 340 [M⁺].

50 Ejemplo 88

3-Metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol

55 (Compuesto N° 2-83)

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 66(III), pero usando crotonaldehído en lugar de metacroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pardo (rendimiento del 24%) que se fundía a 132 - 134°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,81 (2H, doblete, J = 9 Hz);

65 7,18 (2H, doblete, J = 4 Hz);

7,15 (2H, doblete, J = 4 Hz);

ES 2 296 303 T3

7,00 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,89 (1H, doblete, J = 3 Hz);

5 6,26 (1H, doblete, J = 3 Hz);

4,78 (2H, singulete);

2,48 (3H, singulete);

10

2,15 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 358 [M⁺].

15

Ejemplo 89

1-(4-Metoxifenil)-5-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

20 (Compuesto N° 2-88)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61(III), pero usando metilvinilcetona en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 39%) que se fundía a 196 - 197°C.

25

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,56 (2H, doblete, J = 7 Hz);

30

7,22 (2H, singulete);

7,16 - 7,13 (4H, multiplete);

6,99 (2H, doblete, J = 7 Hz);

35

6,46 - 6,44 (1H, multiplete);

6,07 (1H, multiplete);

40

3,33 (3H, singulete);

2,03 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 342 [M⁺].

45

Ejemplo 90

5-Metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

50

(Compuesto N° 1-95)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 84(III), pero usando metilvinilcetona en lugar de metacroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 65%) que se fundía a 139 - 141°C.

55

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,59 (2H, doblete, J = 8 Hz);

60

7,34 - 7,15 (8H, m, 3Hz);

6,48 (1H, doblete, J = 3 Hz);

65

6,10 (1H, doblete, J = 3 Hz);

2,50 (3H, singulete);

ES 2 296 303 T3

2,07 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 358

Ejemplo 91

1-(4-Clorofenil)-5-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-98)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 59(III), pero usando metilvinilcetona en lugar de acroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 44%) que se fundía a 152 - 154°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,61 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,53 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,28 - 7,20 (4H, multiplete);

7,15 (2H, doblete, J = 8 Hz);

6,49 (1H, doblete, J = 3 Hz);

6,12 (1H, doblete, J = 3 Hz);

2,08 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 346 [M⁺].

Ejemplo 92

1-(4-Metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-93)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 84(III), pero usando acroleína en lugar de metacroleína, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 15%) que se fundía a 159 - 161°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,75 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 - 7,21 (4H, multiplete);

7,10 - 7,07 (2H, multiplete);

6,97 - 6,95 (1H, multiplete);

6,55 (1H, doblete de dobletes, J = 4 y 2 Hz);

6,39 (1H, triplete, J = 4 Hz);

4,82 (2H, singulete);

2,50 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 344[M⁺].

Ejemplo 93

1-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-127)

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 19(I), 19(II) y 19(III), pero usando 2,4-dicloroanilina como material de partida en lugar de 4-fluoroanilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundía a 147 - 149°C. El rendimiento total de la producción del compuesto en las tres etapas fue de un 15%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,79 (2H, doblete, J = 9 Hz);

15 7,42 - 7,36 (2H, multiplete);

7,26 - 7,23 (2H, multiplete);

20 6,96 - 6,90 (2H, multiplete);

6,50 (1H, doblete de dobletes, J = 3 y 1 Hz);

6,40 (1H, triplete J = 3 Hz);

25 4,87 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 366 [M⁺].

30 Ejemplo 94

1-(4-Etoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

35 (Compuesto N° 1-89)

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las tres etapas de los Ejemplos 19(I), 19(II) y 19(III), pero usando 4-etoxianilina como material de partida en lugar de 4-fluoroanilina, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo blanco que se fundían a 126 - 128°C. El rendimiento total de la producción del compuesto en las tres etapas fue de un 16%.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,65 (2H, doblete, J = 8 Hz);

45 7,30 - 7,22 (4H, multiplete);

7,14 - 7,06 (3H, multiplete);

6,96 (2H, doblete, J = 9 Hz);

50 6,56 (1H, doblete de dobletes, J = 3 y 1 Hz);

6,32 (1H, triplete, J = 3 Hz);

55 4,04 (2H, cuartete, J = 7 Hz);

1,33 (3H, triplete, J = 7 Hz).

60 Ejemplo 97

5-Cloro-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-147)

65 1-(4-Metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 61) fue clorado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 80%) que se fundía a 119 - 120°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,69 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,17 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,11 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,92 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,50 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,29 (1H, doblete, J = 4 Hz);

4,82 (2H, singulete);

3,85 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 362 [M⁺].

Ejemplo 98

5-Bromo-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-148)

1-(4-Metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 61) fue bromado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 35, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 76%) que se funde a 121 - 123°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,62 (2H, doblete, J = 8 Hz);

7,28 - 7,17 (6H, multiplete);

7,02 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,63 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,48 (1H, doblete, J = 4 Hz);

3,80 (2H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 406 [M⁺].

Ejemplo 99

5-Cloro-1-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-149)

1-(4-Metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 62) fue clorado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 80%) que se fundía a 155 - 156°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,67 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,16 - 7,06 (4H, multiplete);

6,90 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,40 (1H, singulete);

ES 2 296 303 T3

4,94 (2H, singulete);

3,84 (3H, singulete);

5 2,14 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 376 [M⁺].

10 Ejemplo 100

5-Cloro-1-(4-etoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

(Compuesto N° 1-151)

15

1-(4-Etoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 94) fue clorado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 93%) que se fundía a 124 - 125°C.

20 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,70 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,11 - 7,07 (4H, multiplete);

25

6,90 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,50 (1H, doblete, J = 4 Hz);

30

6,29 (2H, doblete, J = 4 Hz);

4,75 (2H, singulete);

4,06 (2H, cuartete, J = 7 Hz);

35

1,45 (3H, triplete, J = 7 Hz).

Espectro de masas (EI) m/z: 376 [M⁺].

40

Ejemplo 101

5-Cloro-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

45 (Compuesto N° 1-152)

1-(4-Metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 92) fue clorado de la misma manera como se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 68%) que se fundían a 141 - 142°C.

50

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,71 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,26 - 7,07 (6H, multiplete);

55

6,50 (1H, doblete, J = 4 Hz);

6,31 (1H, doblete, J = 4 Hz);

60

4,78 (2H, singulete);

2,52 (3H, singulete).

65

Espectro de masas (EI) m/z: 378 [M⁺].

Ejemplo 102

5-Cloro-1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-155)

1-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 93) fue clorado de la misma manera que se describe en el Ejemplo 37, para así obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 73%) que se fundía a 186 - 187°C.

10

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,78 - 7,67 (4H, multiplete);

15

7,32 - 7,25 (5H, multiplete);

6,63 (1H, doblete, J = 4 Hz);

20

6,48 (1H, doblete, J = 4 Hz).

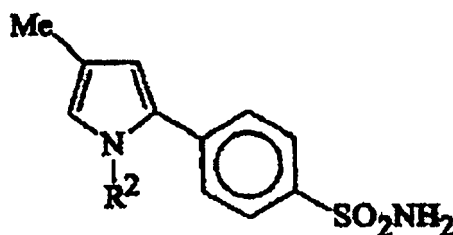
Espectro de masas (EI) m/z: 400 [M⁺].

Ejemplos 103 - 111

25

Fue repetido un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 19, pasos (I) y (II), pero usando 4-sulfamoilbenzaldehído y varias clases de anilinas como materiales de partida, para así obtener los correspondientes α -anilino- α -(4-sulfamoilfenil)acetonitrilos, a los cuales se les hizo entonces reaccionar de la misma manera como se describe en el Ejemplo 18, para así obtener los compuestos que tienen la fórmula siguiente:

30



40

en los cuales R² tiene los distintos significados que se indican en la Tabla 12. Las abreviaturas que se usan en las Tablas 12 y 13 para los grupos sustituyentes son como se ha indicado anteriormente para las Tablas 1 y 2, y la abreviatura "m.p." significa "punto de fusión".

45

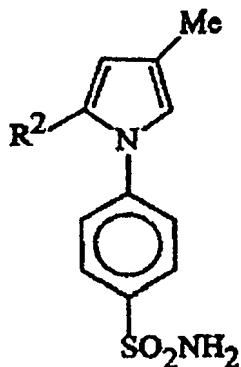
TABLA 12

Ejemplo	Comp. N°	R ²	aspecto	m.p. (°C)
103	1-131	3,4-diCl-Ph	polvo blanco	127-129
104	1-159	4-EtO-Ph	polvo amarillo pálido	122-123
105	1-113	3-F-4-MeO-Ph	polvo amarillo pálido	116-117
106	1-109	3-Cl-4-MeO-Ph	polvo ligeramente verde	132-134
107	1-71	Ph	polvo blanco	91-93
108	1-103	3-Cl-4-F-Ph	polvo blanco	142-144
109	1-106	3,4-metilendioxi-Ph	polvo ligeramente pardo	147-149
110	1-146	2,4,6-triMe-Ph	polvo amarillo pálido	125-126
111	1-150	4-Cl-2-F-Ph	polvo blanco	161-162

65

Ejemplos 112 - 128

Fue repetido un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, pasos (I) y (II), usando 4-sulfamoilnilina y varias clases de benzaldehídos como materiales de partida, para así obtener α -fenil- α -(4-sulfamoilnilino)acetonitrilos, a los que cuales se les hizo entonces reaccionar de la misma manera como se describe en el Ejemplo 15, para así obtener los compuestos que tienen la fórmula siguiente:



en los cuales R^2 tiene los distintos significados que se indican en la Tabla 13.

TABLA 13

Ejemplo	Comp. N°	R^2	aspecto	m.p. (°C)
112	2-91	4-Et-Ph	polvo ligeramente pardo	121-126
113	2-93	4- <i>i</i> Pr-Ph	polvo ligeramente pardo	135-139
114	2-102	4-CF ₃ -Ph	polvo amarillo pálido	180-185
115	2-95	3-Cl-4-F-Ph	polvo amarillo pálido	155-157
116	2-103	4-CHF ₂ O-Ph	polvo blanco grisáceo	137-140
117	2-104	4-CF ₃ O-Ph	polvo blanco	188-189
118	2-121	2,4-diCl-Ph	polvo ligeramente pardo	197-199
119	2-138	2,3-diCl-Ph	polvo ligeramente pardo	167-170
120	2-137	4-MeO-3,5-diMe-Ph	amorfo ligeramente verde	-
121	2-139	3,5-diCl-Ph	polvo ligeramente pardo	157-159
122	2-140	2,4,5-triMe-Ph	polvo de color naranja	114-115
123	2-141	2-cPnO-4-MeO-Ph	polvo ligeramente pardo	147-149
124	2-142	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	amorfo ligeramente pardo	-
125	2-143	3-F-4-Me-Ph	polvo amarillo pálido	171-178
126	2-144	4-Cl-3-Me-Ph	polvo amarillo pálido	166-168
127	2-145	2,4-diMe-Ph	polvo amarillo	178-182
128	2-146	4-OH-Ph	amorfo pardo pálido	-

Ejemplo 129

1-(4-Mercaptofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

5 (Compuesto N° 1-156)

129(I) *Disulfuro de bis(4-aminofenilo)*

10 7,42 g (40 mmoles) de 4-acetamidotiofenol fueron disueltos en 100 ml de cloruro de metileno, y fueron añadidos a la solución resultante 40 ml (40 mmoles) de una solución de hidrógeno-carbonato de potasio acuoso al 10% en peso/volumen. Entonces fueron añadidos lentamente gota a gota a la mezcla mientras se efectuaba agitación y enfriamiento con hielo 3,20 g (20 mmoles) de bromo. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos, y el precipitado blanco resultante fue luego recogido por filtración y lavado con agua, para así obtener disulfuro de bis(4-acetamidofenilo) en forma de un polvo blanco.

15 Todo este producto fue entonces disuelto en 100 ml de etanol, y fueron añadidos a la solución resultante 50 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla fue entonces agitada a 80°C por espacio de 6 horas. Al final de este periodo de tiempo, la solución de reacción fue concentrada por evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en 200 ml de agua. El pH de la mezcla fue entonces ajustado a un valor de al menos 9 mediante la adición de una solución acuosa 1N en peso/volumen de hidróxido sódico. El precipitado amarillo resultante fue recogido por filtración y lavado con agua, para así obtener 3,92 g (rendimiento del 39%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo que se fundía a 75 - 77°C.

25 Espectro de masas (EI) m/z: 248 [M+].

129(II) *Disulfuro de bis[4-(4-sulfamoilbencilidenamino)fenilo]*

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(I), pero usando disulfuro de bis(4-aminofenilo) [preparado como se ha descrito en el anterior paso (I)] y 4-sulfamoilbenzaldehído como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (rendimiento del 58%) que se fundía a 200 - 230°C.

129(III) *Disulfuro de bis[4-(α -ciano-4-sulfamoilbencilamino)fenilo]*

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(II), pero usando disulfuro de bis[4-(4-sulfamoilbencilidenamino)fenilo] [preparado como se ha descrito en el anterior paso (II)] y cianuro de trimetilsililo como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo amorfo amarillo (rendimiento del 92%).

40 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (400 MHz, sulfóxido de dimetilo hexadeuterado) δ ppm:

7,95 - 7,91 (2H, multiplete);

7,75 (2H, doblete, J = 8 Hz);

45 7,45 (2H, singulete);

7,31 (2H, doblete, J = 8 Hz);

50 7,19 (1H, doblete, J = 9 Hz);

6,82 - 6,79 (2H, multiplete);

6,19 (1H, doblete, J = 9 Hz).

55 Espectro de masas (FAB) m/z: 636[M⁺].

129(IV) *Disulfuro de bis{4-[4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol-1-il]fenilo}*

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1(III), pero usando disulfuro de bis[4-(α -ciano-4-sulfamoilbencilamino)fenilo] [preparado como se ha descrito en el anterior paso (III)] y metacroleína como materiales de partida, el compuesto del título fue obtenido en forma de un polvo de color amarillo pálido (rendimiento del 42%) que se fundía a 251 - 255°C.

65 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,73 (4H, doblete, J = 9 Hz);

7,46 (4H, doblete, J = 9 Hz);

7,18 (4H, doblete, J = 9 Hz);

5 7,10 (4H, doblete, J = 9 Hz);

6,75 (2H, singulete);

6,46 (4H, singulete);

10 6,35 (2H, singulete);

2,16 (6H, singulete).

15 Espectro de masas (FAB) m/z: 686 [M⁺].

129(V) *1-(4-Mercaptofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol*

20 1,00 g (1,5 mmoles) de disulfuro de bis{4-[4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol-1-il]fenilo} [preparado como se ha descrito en el anterior paso (IV)] fue disuelto en una mezcla de 40 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de metanol, y fueron añadidos a la solución resultante 55 mg (1,5 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos, después de lo cual fue añadido ácido sulfúrico acuoso al 5% en peso/volumen para acidificar la mezcla, seguido por 25 ml de agua. La mezcla resultante fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado con sulfato magnésico anhidro.

25 El disolvente fue entonces retirado mediante destilación bajo presión reducida, para así obtener 1,07 g (rendimiento 100%) del compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color amarillo pálido.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 7,74 (2H, doblete, J = 9 Hz);

7,24 (2H, doblete, J = 9 Hz);

35 7,21 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,98 (2H, doblete, J = 9 Hz);

6,73 (1H, singulete);

40 6,40 (1H, singulete);

4,76 (2H, singulete);

3,50 (1H, singulete);

45 2,17 (3H, singulete).

Espectro de masas (EI) m/z: 344 [M⁺].

50 Ejemplo 130

1-(4-Acetiltofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol

55 (Compuesto N° 1-157)

0,90 g (2,6 mmoles) de 1-(4-mercaptofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 129) fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, y fueron añadidos a la solución resultante 0,27 ml (2,9 mmoles) de anhídrido acético. 0,53 ml (6,5 mmoles) de piridina fueron entonces añadidos a la mezcla, a la cual se la tuvo entonces en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces concentrada por evaporación bajo presión reducida, y fue añadida al residuo una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla resultante fue entonces sometida a extracción con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado agua y secado con sulfato magnésico anhidro, después de lo cual fue concentrado por evaporación bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue aplicado a una columna de cromatografía sobre gel de sílice y eluido con una mezcla de hexano y acetato de etilo en la proporción volumétrica de 3 : 2, para así obtener 0,44 g (rendimiento del 43%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco que se fundía a 149 - 152°C.

ES 2 296 303 T3

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,75 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

5 7,38 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

7,22 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

10 7,16 (2H, doblete, $J = 9$ Hz);

6,80 (1H, singulete);

6,41 (1H, singulete);

15 4,78 (2H, singulete);

2,44 (3H, singulete);

20 2,18 (3H, singulete).

Espectro de masas (FAB) m/z : 386 $[\text{M}^+]$.

25

30

35

40

45

50

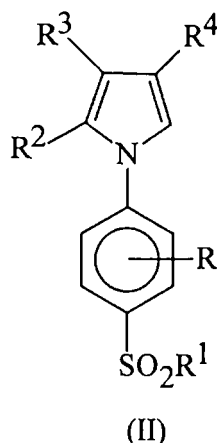
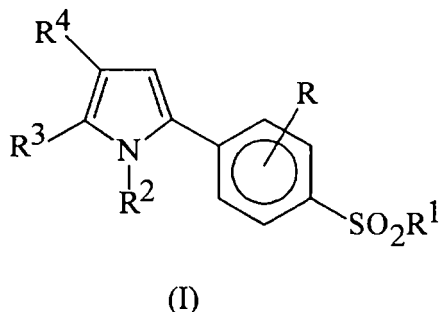
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) y (II):



en los cuales:

R¹ representa a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo amino;

R² representa a un grupo fenilo que es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α y/o los sustituyentes β , que se definen más adelante;

R³ representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que se definen más adelante;

R⁴ representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , que se definen más adelante, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo que es como se define a continuación, o un grupo aralquilo que es como se define a continuación;

dichos grupos arilo tienen de 6 a 14 átomos de carbono cíclicos en un anillo carbocíclico y son insustituidos o están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α y/o los sustituyentes β , que se definen más adelante;

dichos grupos aralquilo y las partes aralquilo de dichos grupos aralquilocarbonilo son grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos por al menos un grupo arilo como los definidos anteriormente;

dichos sustituyentes α son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

dichos sustituyentes β son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituidos o están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α definidos anteriormente, grupos alcanoiloxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilendioxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual R¹ representa a un grupo metilo o un grupo amino.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual R¹ representa a un grupo amino.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual R² representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^1 , que se definen a continuación,

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos mercapto, grupos alcanoltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

5

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^2 , que se definen a continuación;

10 los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

15 los sustituyentes β^2 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupo alcanoltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

20 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 que se definen a continuación;

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

25 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α que han sido definidos anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^3 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los

35

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

40 los sustituyentes β^3 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α , y grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

45 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 que han sido definidos anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los

50

los sustituyentes α^2 incluyen a grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; y

55 los sustituyentes β^4 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituidos o están sustituidos por al menos un átomo de halógeno, y grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

60 R^1 representa a un grupo metilo o un grupo amino;

R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y los sustituyentes β^1 , que se definen más adelante;

65 R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 , que se definen más adelante;

R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α que han sido definidos anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^3 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los definidos anteriormente;

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos mercapto, grupos alcanoltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^3 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α , y grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R^1 representa a un grupo amino;

R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^2 , que se definen más adelante;

R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 que se han definido anteriormente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 , que se definen a continuación, un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los anteriormente definidos;

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

los sustituyentes α^2 incluyen a grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

los sustituyentes β^2 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^4 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituidos o están sustituidos por al menos un átomo de halógeno, y grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R^1 representa a un grupo amino;

R^2 representa a un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 y/o los sustituyentes β^2 , que se definen más adelante;

R^3 representa a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 anteriormente definidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono cíclicos y es insustituido o está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^2 y/o los sustituyentes β^4 , que se definen a continuación, o un grupo aralquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo y contiene al menos un grupo arilo como los definidos anteriormente;

los sustituyentes α^1 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

los sustituyentes α^2 incluyen a grupos hidroxí, átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

los sustituyentes β^2 son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos alcanoiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alquilendioxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y

los sustituyentes β^4 incluyen a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son insustituídos o están sustituidos por al menos un átomo de halógeno, y grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

13. Los compuestos siguientes según la reivindicación 1:

4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

4-metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol;

2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol; y

4-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol.

14. El uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para tratar o aliviar el dolor o la inflamación.

15. El uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para inhibir la resorción ósea.

16. El uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de leucotrienos.

17. El uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para inhibir selectivamente la actividad de COX-2.

18. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en mezcla con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.